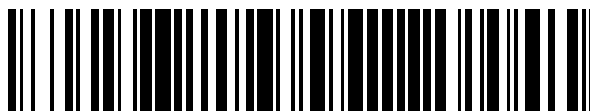


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 847**

51 Int. Cl.:

| | |
|--------------------|-----------|
| C07D 401/04 | (2006.01) |
| C07D 401/12 | (2006.01) |
| C07D 401/14 | (2006.01) |
| C07D 405/14 | (2006.01) |
| C07D 413/14 | (2006.01) |
| C07D 417/14 | (2006.01) |
| C07D 471/04 | (2006.01) |
| C07D 473/34 | (2006.01) |
| A61K 31/506 | (2006.01) |
| A61P 35/00 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2012 PCT/EP2012/002469**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13004332**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2012 E 12729352 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2729459**

54 Título: **Azaheterociclos sustituidos para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

07.07.2011 US 201161505376 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.02.2019

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HEINRICH, TIMO;
BRUGGER, NADIA y
JOSEPHSON, KRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 698 847 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Azaheterociclos sustituidos para el tratamiento del cáncer

5 La invención se refiere a una serie de novedosos compuestos azaheterocíclicos sustituidos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en mamíferos. La presente invención también abarca compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Resumen de la técnica relacionada.

10 Las tirosina quinasas desempeñan un papel importante en la regulación de muchos procesos celulares, incluida la proliferación celular, la supervivencia celular y la migración celular. Se sabe que ciertas tirosina quinasas se activan por mutación o se expresan de forma anormal en muchos cánceres humanos. Por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encuentra mutado y/o sobreexpresado en los cánceres de mama, pulmón, cerebro, células escamosas, gástricos y otros cánceres humanos. Se ha demostrado que los inhibidores selectivos de la actividad de tirosina quinasa de EGFR tienen valor clínico en el tratamiento de cánceres con EGFR mutado y/o sobreexpresado. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de tirosina quinasas particulares son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

15 FAK (codificada por el gen PTK2) es una tirosina quinasa no receptora que integra señales de integrinas y receptores del factor de crecimiento. Se ha informado que FAK desempeña un papel en la regulación de la supervivencia celular, el crecimiento, la adhesión, la migración y la invasión (McLean et al 2005, Nat Rev Cancer 5: 505-515). Adicionalmente, la FAK está regulada y activada por la fosforilación en múltiples residuos de tirosina. La sobreexpresión de ARNm y/o proteína de FAK se ha documentado en muchos tumores humanos sólidos, que incluyen, entre otros, cánceres de mama, colon, tiroides, pulmón, ovario y próstata; pero también incluye cánceres de origen hematológico, que incluyen, entre otros, leucemia, tal como la leucemia mieloide aguda (AML). (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755; Agochiya et al. 1999, Oncogene 18: 5646-5653; Gabarro-Niecko et al. 2003, Cancer Metastasis Rev. 22:359-374; Recher et al. 2004, Cancer Research 64:3191-3197; Zhao and Guan, 2009. Cancer Metastasis Rev.). Más significativamente, existe evidencia de que la FAK fosforilada aumenta en los tejidos malignos en comparación con los tejidos normales (Grisaru-Granovsky et al. 2005, Int. J. Cancer 113: 372-378) y podría representar un marcador pronóstico de metástasis. La actividad de FAK está claramente implicada en el cáncer humano avanzado y metastásico.

20 Se ha demostrado que la inhibición de FAK por ARNi o la expresión de un negativo dominante de FAK inducen pérdida de adhesión y muerte celular en líneas celulares de melanoma y mama humanas, y aumentan la apoptosis mediada por docetaxel en células de cáncer de ovario (Beviglia et al 2003, Biochem J 373: 201-210, Smith et al 2005, Melanoma Res. 15: 357-362, Haider et al 2005, Clin. Cancer Res. 11: 8829-8836). Sin embargo, se encontró que la inhibición de FAK en fibroblastos humanos normales o células mamarias inmortalizadas (MCF10A) no causa pérdida de unión o apoptosis (Xu et al. 1996 Cell Growth and Diff 7: 413-418). También se ha demostrado que la inhibición de FAK por expresión negativa dominante reduce el crecimiento tumoral y elimina la metástasis pulmonar de células de adenocarcinoma mamario en un modelo de rata singénica (van Nimwegen et al 2005, Cancer Res. 65: 4698-4706). De manera similar, la inhibición de FAK por shRNA inhibió la metástasis pulmonar y redujo la letalidad en un 40% en un modelo de ratón singénico (Mitra et al 2006, Oncogene 25: 4429-4440). En este estudio, la reexpresión transitoria de FAK de tipo salvaje, pero no de quinasa muerta, revirtió los fenotipos de shRNA. La inhibición de FAK por expresión negativa dominante en células de carcinoma 4T1 de ratón redujo el crecimiento tumoral y la angiogénesis en ratones (Mitra et al 2006, Oncogene 25: 5969-5984). Además, la pérdida de la actividad catalítica de FAK (reconstitución de las células FAK $-/-$ con FAK muerta por quinasa) redujo el crecimiento de los tumores v-Src en ratones y disminuyó la angiogénesis.

25 Por lo tanto, existen pruebas sólidas que sugieren que la inhibición de la actividad de FAK induce, por ejemplo, la apoptosis, la pérdida de adherencia, la inhibición del crecimiento celular y la migración, y que dicha inhibición reduce la angiogénesis. Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de FAK serían útiles para el tratamiento del cáncer.

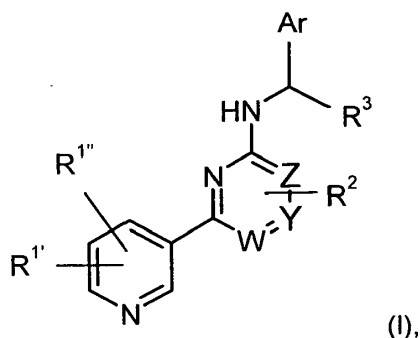
Los compuestos descritos como adecuados para la inhibición de FAK se describen en, i.a. WO 08/116139, WO 09/039542, WO2010141406 y WO 10/126922.

30 Descripción de la invención.

Es el objeto de la presente invención proporcionar nuevos inhibidores de FAK útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente aquellas relacionadas con la hiperactividad de las proteínas quinasas mencionadas anteriormente, tales como el cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades, así como sus características de solubilidad, eliminación metabólica y biodisponibilidad.

35 Como resultado, esta divulgación proporciona novedosos compuestos azaheterocíclicos sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de los mismos, que son inhibidores de la quinasa y son útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos están definidos por la fórmula. (I):



en donde:

R^{1'}, R^{1''} son independientemente H, A, Hal, Cyc, CO(Cyc),

5 R² es H, Q¹-(C(LA)H)_n-Q²,

R³ es H, A, -LA-Cyc

A es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede ser reemplazado por un átomo de O o S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -CONH-, -NHCO-, -CH=CH-, -N=CH- o -CH=N-, y en el que 1-5 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y en el que un grupo CH puede reemplazarse por N, y en el que un grupo CH₃ puede ser reemplazado por CN,

10

Hal es F, Cl, Br o I,

Cyc es un homociclo o heterociclo monocíclico, no aromático o aromático que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, O y/o S y 4, 5 o 6 átomos de esqueleto, que pueden estar sin sustituir o, independientemente entre sí, mono- o disustituidos por Hal, LA, OH, oxígeno carbonilo, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) y/o SO₂Hal,

15

Q¹ -NH-, -O-, -COO-, -CONH-, o un enlace,

Q² NH₂, NH(LA), N(LA)₂, CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, COOH, COO(LA), Cyc, CO(Cyc),

n 0, 1, 2, 3 o 4,

Ar es un homo- o heterociclo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de esqueleto, que pueden estar sin sustituir o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituidos por Hal, A, OH, SH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHCONHA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, SO₂Hal y/o (X)_m-Cyc, y en el que un átomo de N del anillo puede estar sustituido por un átomo de O para formar un grupo N-óxido,

20

25 y en el que, en el caso de un sistema de anillo bicíclico, un anillo puede ser aromático y el otro anillo no aromático,

X CH₂, NH, O,

W, Y, Z son CH o N, en donde al menos dos de W, Y, Z son CH,

m 0 o 1, y

LA es H, o alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2 o 3 o 4 átomos de carbono, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal.

30

En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Más atrás y más adelante, los residuos y los parámetros tienen los significados indicados para la Fórmula (I), a menos que se indique expresamente otra cosa.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la Fórmula (I) en la que al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos indicados a continuación.

35

Hal denota flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

"A" denota, por ejemplo, metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, o 1-etilpropilo.

"A" denota además alquilo como se define anteriormente, en el que un grupo CH₂ puede ser reemplazado por átomos de O o S y/o un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -CONH-, -NHCO-, -CH=CH-, -N=CH- o -CH=N-, y en el que 1-5 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y en el que un grupo CH puede reemplazarse por N, y en el que un grupo CH₂ puede ser reemplazado por CN,

- 5 tal como, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o tert-butoxi, N,N'-dimetilaminoalquilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometilciclobutilo o cianoalquilo.

Cíclico A denota preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- 10 "LA" denota H, o alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, por ejemplo metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo.

- 15 "Ar" denota, por ejemplo, fenilo no sustituido, naftilo o bifenilo, además preferiblemente, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está mono-, di- o trisustituido por A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilosulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo.

- 20 "Ar" denota adicionalmente fenilo, o-, m- o p-toluido, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, preferiblemente además 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro- o 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo, (4-metoxifenil)metilo, (3-metoxifenil)metilo, (4-metoxifenil)etilo, (3-metoxifenil)etilo.

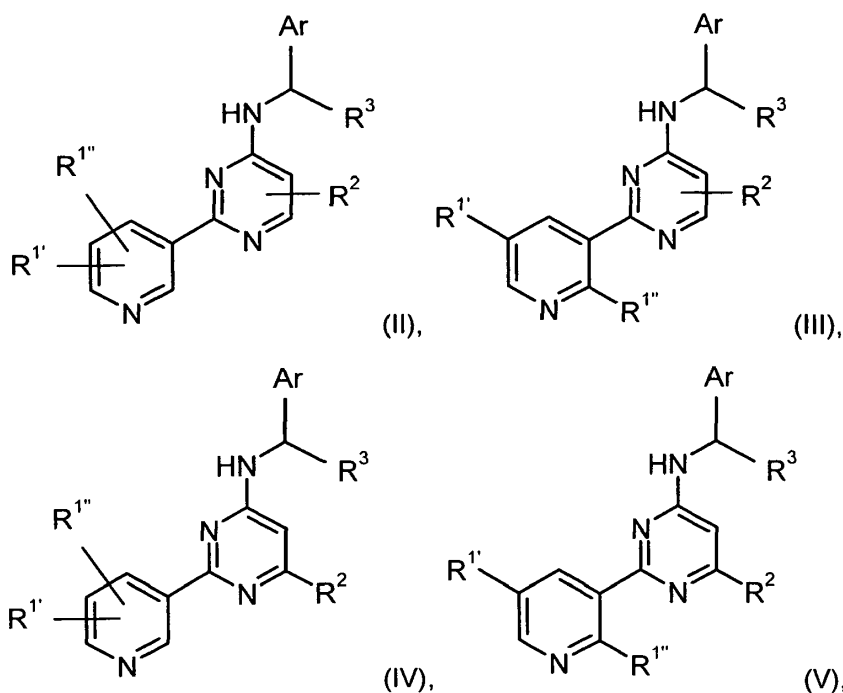
- 35 "Ar" denota preferiblemente además fenilo, 2-, 3- o 4-fenilmetilo, 2-, 3- o 4-feniletilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-, 3- o 4-piridiletilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-pirazin-1- o 4-ilo, preferiblemente además 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4- o 5-isoindolilo, 2-, 6-, o 8-purinilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, quinoxalin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, 4-, 5-, o 6-ftalazinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, preferiblemente además 1,3-benzodioxol-2-, 4- o 5-ilo, tiophen-2- o 3-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o 5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, furan-2- o 3-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-, 3-, 4- o 5-ilo, chromane-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-ilo, isoindolin-1-on-2-, 3-, 4-, 5-, o 6-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-, 4-, 5- o 7-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-, 3-, 5- o 6-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido o puede ser mono, di o trisustituido, por ejemplo, por oxígeno carbonilo, F, Cl, Br, metilo, metoxi, etilo, propilo, fenilo, benzilo, -CH₂-ciclohexilo, hidroxil, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonamidilo de N-metilo, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetamino, ureido, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, aminosulfonilo y/o metilsulfonilo.

- 50 "Cyc" denota, por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidín-1-, 2- o 3-ilo, oxetan-2- o 3-ilo, tietan-2- o 3-ilo, oxazolidin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, isoxazolidin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, tiazolidin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, isotiazolidin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, dioxolan-2- o 4-ilo, ditiolan-3- o 4-ilo, tian-2-, 3-, o 4-ilo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3-, 1-, 5- o 6-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, fenilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-pirazin-1- o 4-ilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -

5 3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido o puede ser mono, di o trisustituido, por ejemplo, por oxígeno carbonilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, fenilo, benzilo, -CH₂-ciclohexilo, hidroxil, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetamino, ureido, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, aminosulfonilo y/o metilsulfonilo.

"LA" denota, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluorometil o 1,1,1-trifluoroetilo.

10 El término "sustituido" se refiere preferiblemente a la sustitución por los sustituyentes mencionados anteriormente, donde es posible una pluralidad de diferentes grados de sustitución, a menos que se indique otra cosa. La invención está dirigida a compuestos de fórmula (V) como se define en las reivindicaciones. Las fórmulas (I) - (IV) se describen con fines ilustrativos, pero no forman parte de la invención.



15 en las que todos los residuos tienen el significado indicado para la Fórmula (I)

Más preferidos son los compuestos de las subformulas 1 a 16 de Fórmula (V), en la que los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para las Fórmulas anteriores, en donde

en la Subfórmula 1

20 Ar es fenilo, piridilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirimidilo, morfolinilo 2,3-dihidro-benzofuranilo, pirazolilo, todos los cuales pueden estar sin sustituir, o mono- o disustituidos por Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal, (X)_m-Cyc

en la Subfórmula 2

R³ es H,

25 en la Subfórmula 3

R^{1'} es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

R^{1''} es H, NH₂,

en la Subfórmula 4

R² es H,

30 en la Subfórmula 5

R² es Q¹-(C(LA)H)_n-Q²,

en la Subfórmula 6

Ar es fenilo que es, independientemente, mono- o disustituido por Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal, Cyc, O-Cyc,

5 en la Subfórmula 7

Ar es fenilo o piridilo, que es, independientemente, mono o disustituido en posición orto y/o para por Hal, LA, OH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHSO₂(LA), CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal,

en la Subfórmula 8

Ar es fenilo que es, independientemente, mono o disustituido en posición orto y/o para por F, Cl, metilo, o CF₃,

10 en la Subfórmula 9

R² es H,

R³ es H,

en la Subfórmula 10

R¹ es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

15 R^{1"} es H, NH₂,

R² es H,

R³ es H,

en la Subfórmula 11

20 Ar es fenilo o piridilo, que es, independientemente, mono o disustituido en posición orto y/o para por Hal, LA, OH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHSO₂(LA), CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal,

R¹ es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

R^{1"} es H, NH₂,

R² es H,

R³ es H,

25 en la Subfórmula 12

R² es Q¹-(CH₂)_n-Q²,

en la Subfórmula 13

R¹ es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

R^{1"} es H, NH₂,

30 R² es Q¹-(CH₂)_n-Q²,

en la Subfórmula 14

R¹ es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

R^{1"} es H, NH₂,

R² es Q¹-(CH₂)_n-Q²,

35 R³ es H,

en la Subfórmula 15

Ar es fenilo o piridilo, que es, independientemente, mono o disustituido en posición orto y/o para por Hal, LA, OH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHSO₂(LA), CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal,

R¹ es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

40 R^{1"} es H, NH₂,

R^2 es $Q^1-(CH_2)_n-Q^2$,

R^3 es H,

en la Subfórmula 16

Ar es fenilo que está disustituido en posición orto y para por F,

5 R^1 es CF_3 ,

$R^{1''}$ es H,

R^2 es $Q^1-(CH_2)_n-Q^2$,

R^3 es H,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior.

10 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por consiguiente, pueden presentarse en diversas formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. La invención, por lo tanto, también se refiere a las formas ópticamente activas, enantiómeros, racematos, diastereómeros, colectivamente: estereoisómeros, de estos compuestos.

15 Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por los expertos en la técnica o incluso emplearse como tales en la síntesis.

20 En el caso de las aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, adecuadamente aminoácidos protegidos en N (por ejemplo, N-benzoilprolina o N - bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica del enantiómero con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados en sílica gel). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo, en la relación 82:15:3.

25 Un método atrayente para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, acetyl ésteres) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

30 Es bien sabido que los átomos pueden tener masas atómicas o números de masa que difieren de las masas atómicas o números de masa de los átomos que generalmente ocurren naturalmente. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse a un compuesto de la presente invención por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. La incorporación de isótopos más pesados, especialmente deuterio (2H), en un compuesto de la invención tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en un aumento de la vida media in vivo o dosis más bajas. Por lo tanto, estos isótopos se incluyen en la definición de átomos H, C, N, etc., tal como se usan en los compuestos químicos de esta invención.

40 Los compuestos de la presente divulgación pueden estar en forma de un compuesto profármaco (los profármacos no forman parte de la invención).

"Compuesto profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo enzimáticamente, o sin afectación enzimática. Ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención está acilado, alquilado o fosforilado, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en el que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o convertido en el borato, por ejemplo acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en el que el grupo carboxilo está esterificado o amidado, o en el que un grupo sulfhidrilo forma un puente disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo un péptido, que administra el fármaco selectivamente a un objetivo y/o al citosol de una célula. Estos compuestos pueden producirse a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención se convierte, por ejemplo, en un alquil-, aril-, colina-, amino, aciloximetiléster, linolenil-éster.

Quando puede producirse tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo de ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma de ceto o enol, se reivindican por separado y juntas como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, conformadores y similares.

- 5 Si se desea, los isómeros se pueden separar por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica a los enantiómeros, por ejemplo, utilizando fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplado con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, la subsecuente separación de los diastereómeros resultantes y la escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectivas usando materiales de partida ópticamente puros. Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable.

- 15 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietiláctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido ionicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse mediante métodos habituales que son conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

- 40 El término "solvatos" significa formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, por ejemplo un mono o dihidrato. Si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el disolvente es un éter, el solvato formado es un éter, por ejemplo, dietileterato.

Por lo tanto, los siguientes ítems también están de acuerdo con la invención:

- a) todos los estereoisómeros o tautómeros de los compuestos, incluidas sus mezclas en todas las relaciones,
 45 b) sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los artículos mencionados en (a) y (b),
 c) solvatos de los compuestos y de los ítems mencionados en (a), (b) y (c).

Debe entenderse que todas las referencias a compuestos incluyen estos ítems, en particular solvatos de los compuestos o solvatos de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 Adicionalmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- "Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes. o por disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más compuestos diferentes como ingredientes activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, o un compuesto profármaco u otros inhibidores de FAK.

5 Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (nasal o bucal), o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado. dependerá de la naturaleza y la gravedad de las condiciones que se traten y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

10 En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tal como cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, páncreas, cabeza, cuello, riñón, riñón, hígado, ovario, próstata. cáncer colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroideo, melanoma, neoplasias hematológicas como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualesquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer a tratar se escoge de mama, colon, pulmón, próstata, estómago, páncreas, ovario, piel (melanoma),
15 endocrino, uterino, testicular, vejiga, o glioblastoma.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de FAK así como a enfermedades moduladas por la cascada de FAK en mamíferos, o trastornos mediados por proliferación aberrante, tal como el cáncer y la inflamación.

20 La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades hiperproliferativas, como la angiogénesis tumoral y el cáncer, pero también una enfermedad inflamatoria crónica como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tal como la psoriasis, eccema y esclerodema, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionada con la edad.

30 Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticáncer, en donde las cantidades del compuesto, y de los otros agentes terapéuticos contra el cáncer, juntos son efectivos para inhibir el crecimiento celular anormal. Actualmente se conocen muchos productos terapéuticos anticancerosos en la técnica. En una realización, el agente terapéutico contra el cáncer es un quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas,
35 inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra realización, el agente terapéutico contra el cáncer es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En todavía otra realización, el agente terapéutico contra el cáncer es un inhibidor de otra proteína quinasa, tal como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocido como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt -3, PDK1 y Erk.

40 Esta invención se refiere además a compuestos para uso en un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o para tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica, en combinación con radioterapia, en donde Las cantidades del compuesto o composición farmacéutica, en combinación con la radioterapia, son eficaces para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración de un compuesto de la invención, o composición farmacéutica, en esta terapia
45 de combinación puede determinarse como se describe en el presente documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el propósito de matar y/o inhibir el crecimiento de dichas células.

50 Por consiguiente, esta invención se refiere además a compuestos para uso en un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica, cuya cantidad es efectiva en sensibilizar células anormales para tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto en este método puede determinarse de acuerdo con los medios para determinar las cantidades efectivas de tales compuestos descritos en el presente documento.
55

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención pueden combinarse como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales.

5 El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y tabletas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

10 Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 por ciento y aproximadamente el 60
15 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o aerosol.

20 Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante, como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

25 Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden estar recubiertas con laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y un saborizante tal como el sabor a cereza o naranja.

30 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

35 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tal como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

40 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear orales, rectales, tópicos, parenterales, oculares, pulmonares, nasales y similares. Las formas de dosificación incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

45 La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición que se va a tratar y la severidad de la condición que se va a tratar. Tal dosificación puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia.

50 Cuando se tratan o previenen el cáncer, la inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que están indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente administrado en una sola dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar
55 la respuesta terapéutica óptima.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas.

A modo de ejemplo, el conjunto puede comprender ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

10 (Solamente los ejemplos incluidos en la definición de fórmula (V) como se reivindica forman parte de la invención).

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

Abreviaturas

| | |
|-------------|---|
| Designación | |
| ACN | Acetonitrilo |
| ATP | Trifosfato de adenosina |
| br. | Pico ancho |
| d | Doblete |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| DIEA | N, N-diisopropiletilamina |
| DTT | ditiotreitol |
| EDTA | Ácido etilendiaminotetraacético |
| equiv. | equivalentes |
| Et | Etilo |
| h | hora |
| HEPES | Ácido 4- (2-hidroxietil) -1-piperazinetanosulfónico |
| HPLC | Cromatografía líquida de alta presión |
| Hz | Hertz |
| J | Constante de acoplamiento |
| LC/MS | Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. |
| m | Multiplete |
| M | Ion molecular |

| | |
|-------------|----------------------------------|
| Designación | |
| m/z | Relación masa a carga |
| Me | Metilo |
| min | Minuto |
| MS | Espectrometría de masas |
| N | Normal (unidad de concentración) |
| NMO | N-óxido de 4-metilmorfolina |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| PG | Grupo protector |
| psi | Libras por pulgada cuadrada |
| q | Cuadruplete (o cuarteto) |
| Rf | Factor de retención |
| RT | Temperatura ambiente |
| Rt. | Tiempo de retención |
| s | Singlete |
| t | Triplete |
| Tert | Terciario |
| TEA | Trietilamina |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| THAB | Bromuro de tetrahexilamonio |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TLC | Cromatografía en capa fina |
| UV | Ultravioleta |
| VIS | visible |

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

- 5 Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, junto con las habilidades habituales en la técnica, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento pueden prepararse fácilmente. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la

preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

5 Los presentes compuestos se aíslan generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las bases libres de aminas correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base adecuada, como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y se sigue la extracción de la base libre de aminas liberada en un disolvente orgánico. Por evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición del ácido apropiado y
 10 subsecuente evaporación, precipitación o cristalización.

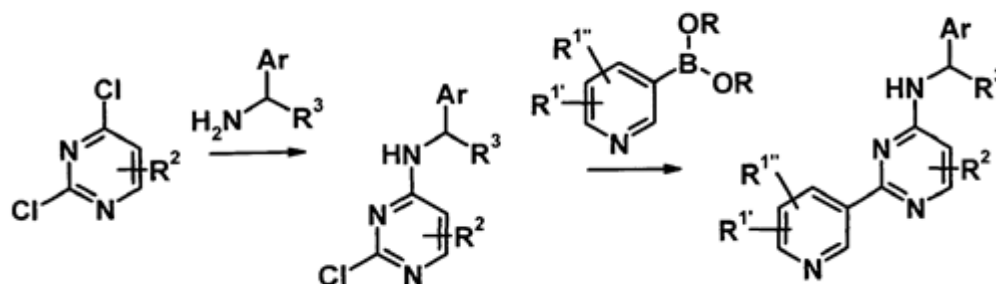
La invención se ilustrará, pero no se limitará, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describió anteriormente.

15 A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de sílica o HPLC preparativa.

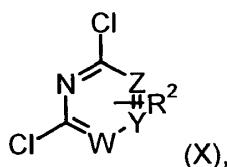
Procedimientos Sintéticos Generales

20 La presente invención también se refiere a procedimientos para fabricar los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V), y las subfórmulas 1-16 de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación.

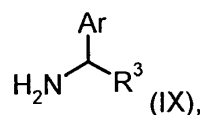
Esquema 1



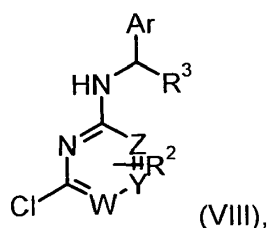
De acuerdo con el Esquema general 1, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (I), en donde un azaheterociclo sustituido de acuerdo con la Fórmula (X)



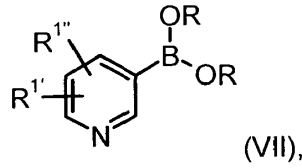
25 reacciona con una aril amina de acuerdo con la fórmula (IX)



para producir un intermedio de acuerdo con la Fórmula (VIII)



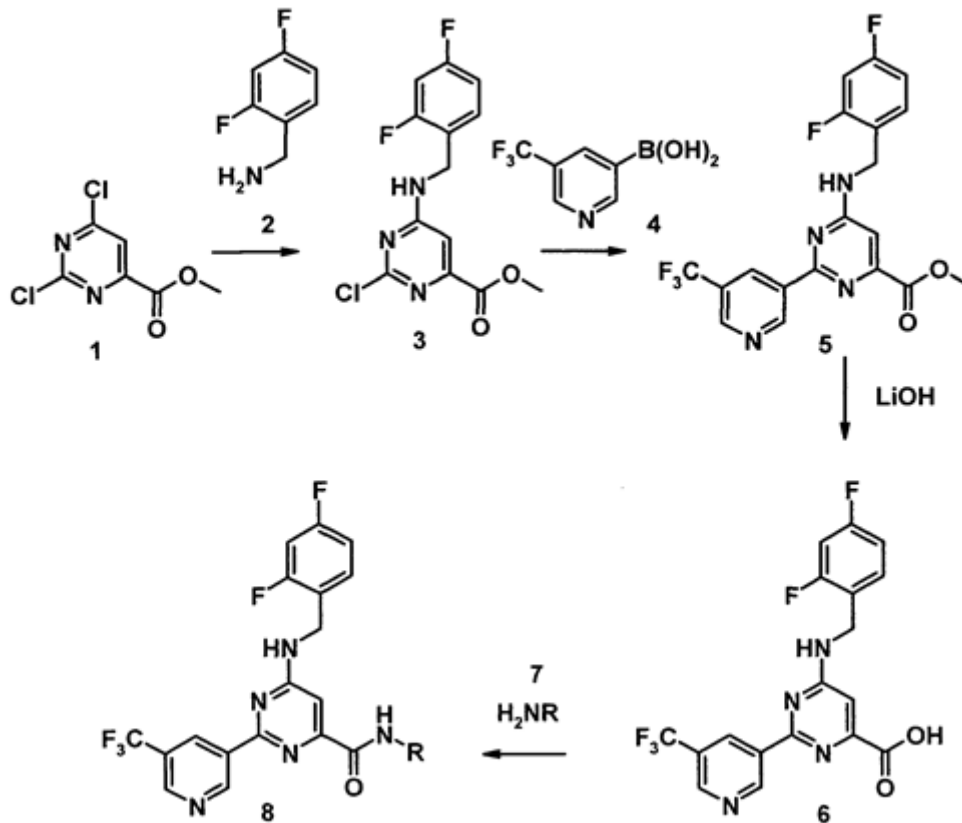
que luego reacciona con un ácido borónico o una piridina sustituida con éster de acuerdo con la Fórmula (VII)



para producir un producto de acuerdo con la Fórmula (I),

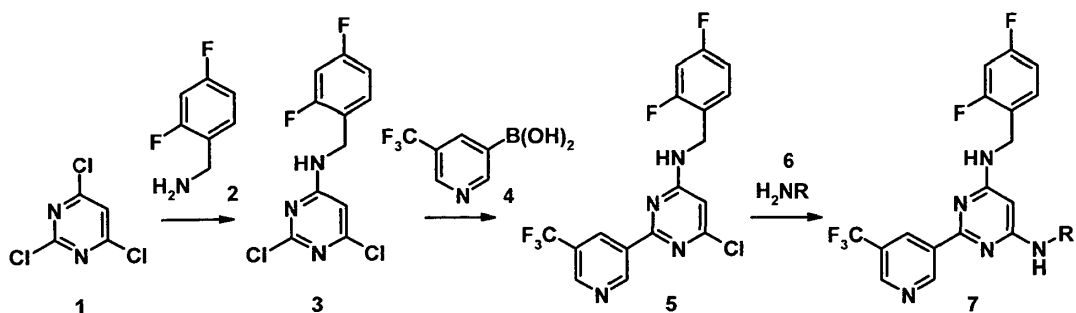
- 5 en donde R es H, LA (como se definió anteriormente, tal como metilo o isopropilo), o una cadena de alquilo, que enlaza los átomos de oxígeno del ácido borónico, tal como 1,1,2,2-tetrametiletilo (que produce pinacol éster de ácido borónico), y todos los demás sustituyentes tienen el significado definido para la Fórmula (I).

El esquema 2 muestra un ejemplo general para la síntesis de compuestos azaheterociclo sustituidos con amido de acuerdo con la invención:



- 10 El 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato de metilo 1 se hace reaccionar de -20 °C a 0 °C en metanol y trietilamina con bencilamina al intermedio 3. 3 luego se acopla con ácido borónico 4 bajo condiciones de microondas y catálisis de paladio para producir el éster 5. La adición de hidróxido de litio en metanol/agua da el ácido libre 6, que finalmente se acopla con una amina 7 en diclorometano para producir las amidas 8 de acuerdo con la Fórmula (I).

- 15 El esquema 3 muestra un ejemplo general para la síntesis de compuestos azaheterociclo sustituidos con amino de acuerdo con la invención:



La pirimidina 1 se disuelve en etanol y se agrega trietilamina. A $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agrega la bencilamina 2 y la reacción se deja calentar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h dando el intermedio 3 deseado con un rendimiento de aproximadamente el 50%.

5 La reacción de Suzuki del ácido borónico 4 (0.5 equiv.) con 3 equivalentes de Na_2CO_3 , cantidades catalíticas de tetrakis(trifenil)fosfina en una mezcla 1:1 de DMF/ H_2O a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h da solo trazas del producto lateral simétrico di-acoplado y el isómero de 5.5 puede separarse también del material de partida sin reaccionar mediante cromatografía. La reacción de 5 con 6 a 7 se puede realizar bajo diversas condiciones, ya sea por simple calentamiento de los reactivos hasta $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, ya sea puro o en un solvente como DMF, o por catálisis de paladio en solventes como el tolueno.

10 Metodología analítica

Los compuestos números 1-55 y 148-273 se purificaron y caracterizaron utilizando los siguientes métodos:

LCMS

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

15 HPLC

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Los compuestos números 77-125, 127-137 y 139-145 se caracterizaron utilizando el siguiente método:

| | |
|----------------------|--|
| Columna: | Xterra 2.1x30 3.5um |
| Flujo: | 400 uL/min |
| Temperatura: | temperatura ambiente |
| Solvente A: | Agua + TFA al 0.1% |
| Solvente B: | Acetonitrilo + TFA al 0.1 % |
| Gradiente: | 15-95% de B en 3.2 minutos, mantener a 95% durante 1.4 min |
| Tiempo de ejecución: | 7 minutos |
| Longitud de onda: | 254 nm |
| Rango de masa: | 100-900 Dalton |

20 El compuesto número 126 se caracterizó utilizando el siguiente método:

Columna: Xbridge C8, 4.6x50mm 5um

Fase móvil A: Agua + TFA al 0.1 %

Fase móvil B: ACN + TFA al 0.1 %

Gradiente: 2-100%B in 8 minutos

Flujo: 2mL/min

Longitud de onda 254nm

5 Barrido de masa: 100-900 Da

Los compuestos números 138, 146 y 147 se caracterizaron utilizando el siguiente método:

Columna: Xbridge C18, 4.6x50mm 5um

Fase móvil A: Agua + TFA al 0.1 %

Fase móvil B: ACN + TFA al 0.1 %

10 Gradiente: 5-95%B in 3.5 minutos

Flujo: 0.8 mL/min

Longitud de onda 254nm

Barrido de masa: 100-900 Da

Ejemplos

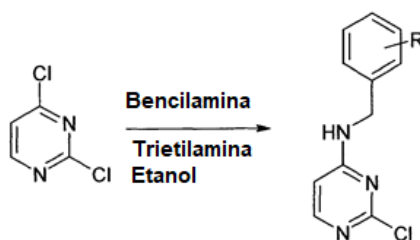
15 Los ejemplos de trabajo que se presentan a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la especificación o las reivindicaciones de ninguna manera.

Síntesis química

En esta sección, se proporcionan detalles experimentales para un número de compuestos de Eejemplo de acuerdo con la fórmula (I) y sus intermedios de síntesis.

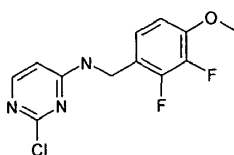
20 Intermedios de síntesis para compuestos azaheterocíclicos donde R² es H:

Protocolo general:



25 Una suspensión de 2,4-dicloropirimidina (1 eq) en etanol (20 vol) se enfrió hasta -20 °C. A esta suspensión se le agregaron bencilamina (0.9 eq) y trietilamina (1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. El etanol se eliminó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto.

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-amina



30 Rendimiento: 49.72%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (7/3): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 286)

ES 2 698 847 T3

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.56 % de Área: 99.03(a max), 99.45(a 254nm).

HPLC: > 99%

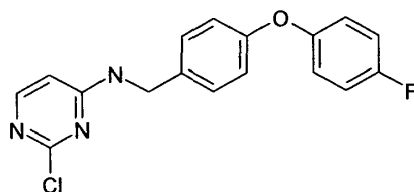
5 Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.58 % de Área: 99.58(a max), 99.83(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.36 (brs, 1H), 8.25-7.93 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.50 (d, J = 5.96 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

10 (2-Cloro-pirimidin-4-il)-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amina



Rendimiento: 54.14%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (7/3): R_f: 0.3

15 LCMS: Masa encontrada (+MS, 330)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 4.63 % de Área: 98.73(a max), 98.10(a 254nm).

HPLC: > 98%

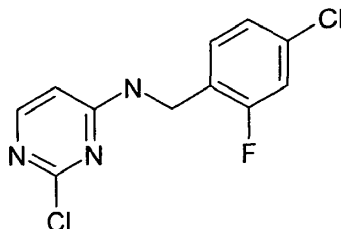
20 Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 4.55 % de Área: 98.42(a max), 98.04(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.49-8.35 (m, 1H), 8.05-7.91 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H).

25 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-(2-cloro-pirimidin-4-il)-amina



Rendimiento: 43.60%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (7/3): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 272)

30 Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.93 % de Área: 98.20(a max), 99.01 (a 254nm).

HPLC: > 99%

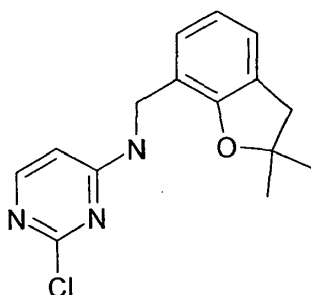
Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5μ)

5 Rt (min): 3.81 % de Área: 99.30(a max), 99.25(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.39 (t, J = 5.36 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 10.04, 2.04 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.28, 1.88 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.88 Hz, 2H).

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-amina



10 Rendimiento: 54.64%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (7/3): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 290)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5μ)

15 Rt (min): 4.00 % de Área: 98.05(a max), 99.43(a 254nm).

HPLC: > 99%

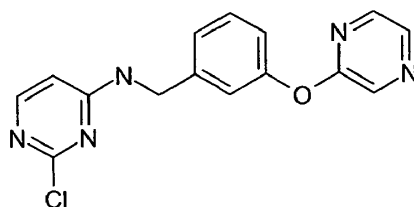
Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5μ)

Rt (min): 4.00 % de Área: 99.61 (a max), 99.63(a 254nm).

20 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.35-8.20 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.40 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 6.52-6.42 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.41 (s, 6H).

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-amina



Rendimiento: 38.02%

25 TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.5

LCMS: Masa encontrada (+MS, 314)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5μ)

Rt (min): 3.19 % de Área: 96.86(a max), 98.78(a 254nm).

HPLC: > 96%

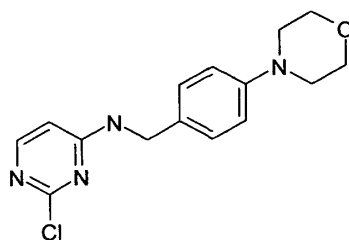
Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.05 % de Área: 96.54(a max), 98.26(a 254nm).

- 5 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.53 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 8.37 (d, J = 2.64 Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.51 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 4.53-4.52 (m, 2H).

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina



- 10 Rendimiento: 32.58%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 305)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

- 15 Rt (min): 2.15 % de Área: 96.87(a max), 98.74(a 254nm).

HPLC: > 99%

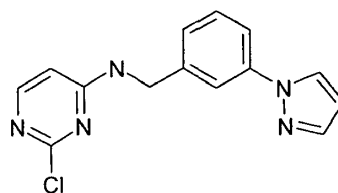
Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 2.15 % de Área: 99.87(a max), 99.62(a 254nm).

- 20 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.42-8.25 (m, 1H), 7.99-7.88 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 5.64 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 2.71 (t, J = 4.84 Hz, 4H), 3.05 (t, J = 4.76 Hz, 4H).

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-(3-pirazol-1-il-bencil)-amina



Rendimiento: 51.47%

- 25 TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.5

LCMS: Masa encontrada (+MS, 286)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.24 % de Área: 99.72(a max), 99.79(a 254nm).

- 30 HPLC: > 98%

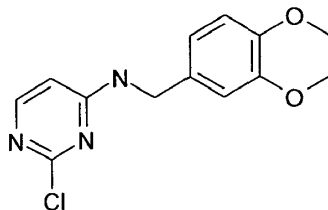
Método: A-0.1 %TFA en agua, B- 0.1 %TFA en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.14 % de Área: 98.15(a max), 99.57(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.48-8.44 (m, 2H), 7.94 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 6.54-6.53 (m, 2H), 4.58-4.46 (m, 2H).

5 (2-Cloro-pirimidin-4-il)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6ilmetil)-amina



Rendimiento: 56.81%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (6/4): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 278)

10 Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.12 % de Área: 97.86(a max), 98.16(a 254nm).

HPLC: > 98%

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

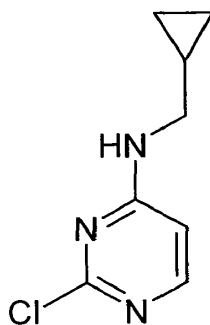
15 Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.04 % de Área: 98.95(a max), 98.21 (a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.43-8.27 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 3H), 6.47 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.36 Hz, 2H), 4.20 (s, 4H).

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-ciclopropilometil-amina

20



Rendimiento: 33.52%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (7/3): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 184.0)

25 Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 2.28 % de Área: 99.02(a max), 99.32(a 254nm).

HPLC: > 99%

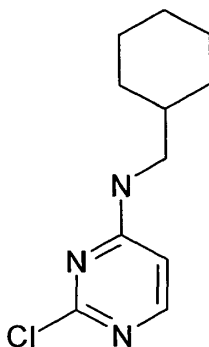
Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 2.27 % de Área: 99.33(a max), 99.07(a 254nm).

^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.02 (brs, 1H), 7.86 (d, J = 5.76 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 2H), 0.23-0.19 (m, 2H).

5 (2-Cloro-pirimidin-4-il)-ciclohexilmetil-amina



Rendimiento: 40.64%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (6/4): R_f : 0.5

10 LCMS: Masa encontrada (+MS, 226.2)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.75 % de Área: 99.56 (a max), 99.80(a 254nm).

HPLC: > 99%

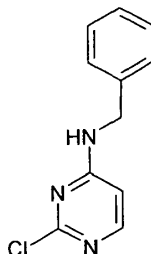
15 Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 2.28 % de Área: 99.13(a max), 99.06(a 254nm).

^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 7.87-7.83 (m, 2H), 6.43 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 6.20, 2H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 4H), 0.92-0.86 (m, 2H).

20 Bencil-(2-cloro-pirimidin-4-il)-amina



Rendimiento: 40.85%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (6/4): R_f :0.5

LCMS: Masa encontrada (+MS, 220)

25 Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.14 % de Área: 99.75(a max), 99.50(a 254nm).

ES 2 698 847 T3

HPLC: > 99%

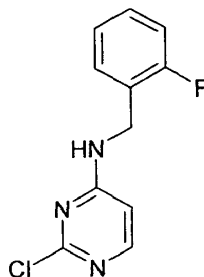
Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.13 % de Área: 99.81 (a max), 99.39(a 254nm).

- 5 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.37 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.51 (d, J = 5.64 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.16 Hz, 2H).

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-(2-fluoro-bencil)-amina



Rendimiento: 45.82%

- 10 TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (6/4): R_f: 0.5

LCMS: Masa encontrada (+MS, 238)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.32 % de Área: 98.65(a max), 99.10(a 254nm).

- 15 HPLC: > 99%

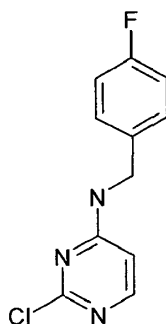
Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.36 % de Área: 99.25(a max), 99.08(a 254nm).

- 20 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.37 (brs, 1H), 7.93 (d, J = 5.76 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.52 (d, J = 5.64 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.20 Hz, 2H).

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-(4-fluorobencil)-amina



Rendimiento: 42.72%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (6/4): R_f: 0.5

- 25 LCMS: Masa encontrada (+MS, 238.0)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μ)

Rt (min): 3.30 % de Área: 97.62(a max), 99.24(a 254nm).

HPLC: > 99%

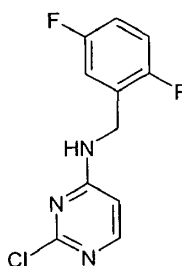
Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5μ)

5 Rt (min): 3.24 % de Área: 99.00(a max), 99.40(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.37 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.36 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.50 (d, J = 6.16 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.40 Hz, 2H).

(2-Cloro-pirimidin-4-il)-(2,5-difluoro-bencil)-amina



10

Rendimiento: 39.51%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (6/4): R_f: 0.5

LCMS: Masa encontrada (+MS, 256.0)

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min.

15 Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5μ)

Rt (min): 3.48 % de Área: 97.51 (a max), 98.99(a 254nm).

HPLC: > 97%

Método: A- TFA al 0.1 % en agua, B- TFA al 0.1 % en ACN; Tasa de flujo: 2ml/min

Columna: XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5μ)

20 Rt (min): 3.41 % de Área: 97.89(a max), 98.48(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.39 (t, J = 5.36 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.53 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4.96 Hz, 2H).

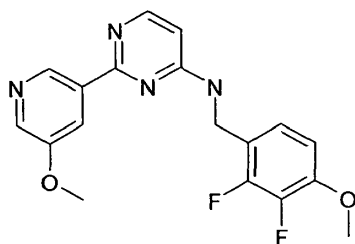
Ejemplos de compuestos azaheterocíclicos donde R² es H:

Protocolo general:

25 A un vial de microondas de 10 ml con barra agitadora se le añadió el intermedio cloro-pirimidina (1 equiv.), ácido borónico respectivo (1,5 equiv.), acetato de paladio (0,05 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,15 equiv.) y carbonato de potasio (5 equiv.). Los reactivos se suspendieron en dioxano (3 ml)/agua (0,5 ml) y se procesaron en un reactor de microondas a 120 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y EtOAc (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto final. En algunos casos, se usó HPLC preparativa para purificar los compuestos finales.

30

1 (2,3-Difluoro-4-metoxi-bencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 16.98%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (4/6): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 359)

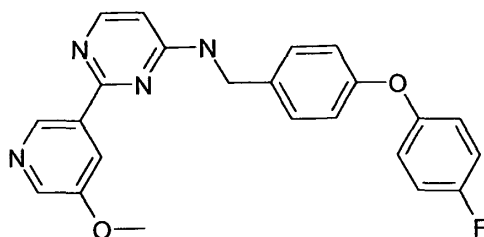
5 Rt (min): 3.16 % de Área: 98.12(a max), 97.40(a 254nm).

HPLC: > 97%

Rt (min): 3.17 % de Área: 97.68(a max), 97.17(a 254nm).

10 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.92 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.08-8.07 (m, 1H), 7.19 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.52 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 4.63 (brs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

2 [4-(4-Fluoro-fenoxy)-bencil]-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 25.04%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (4/6): R_f: 0.3

15 LCMS: Masa encontrada (+MS, 403.3)

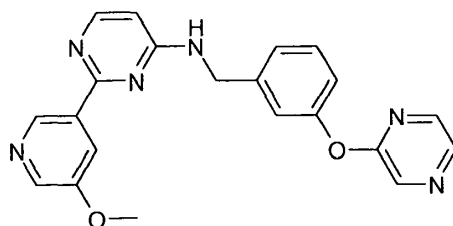
Rt (min): 3.98 % de Área: 97.05(a max), 97.62(a 254nm).

HPLC: > 97%

Rt (min): 3.99 % de Área: 97.29(a max), 97.35(a 254nm).

20 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 8.10 (t, J = 5.84 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.72 Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 5.00 Hz, 1H), 4.62 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H).

3 [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-amina



Rendimiento: 24.41%

25 TLC: CHCl₃/MeOH (9/1): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 387.3)

Rt (min): 2.79 % de Área: 94.44(a max), 96.00(a 254nm).

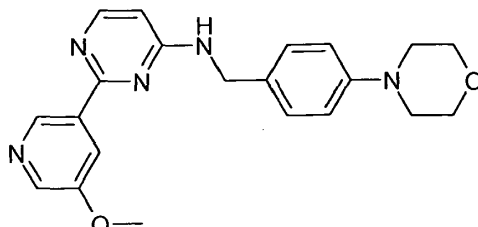
HPLC: > 94%

Rt (min): 2.78 % de Área: 94.89(a max), 95.35(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.17-8.12 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 4.67 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H).

5

4 [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina



Rendimiento: 23.13%

TLC: CHCl3/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4

10 LCMS: Masa encontrada (+MS, 378)

Rt (min): 2.20 % de Área: 97.47(a max), 95.91 (a 254nm).

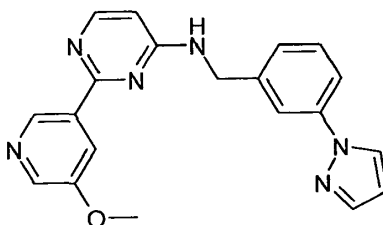
HPLC: > 94%

Rt (min): 2.21 % de Área: 97.32(a max), 94.93(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.03 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.92 Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.08-8.07 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 4.54 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 4.80 Hz, 4H).

15

5 [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(3-pirazol-1-il-bencil)-amina



Rendimiento: 9.45%

20 TLC: CHCl3/MeOH (9/1): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 359.3)

Rt (min): 2.86 % de Área: 93.69(a max), 93.01 (a 254nm).

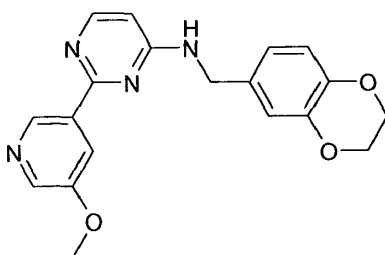
HPLC: > 92%

Rt (min): 2.86 % de Área: 93.29(a max), 92.91(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.01 (d, J=1.36 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.55-6.52 (m, 2H), 4.71 (brs, 2H), 3.83 (s, 3H).

25

6 (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 13.14%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (4/6): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 351)

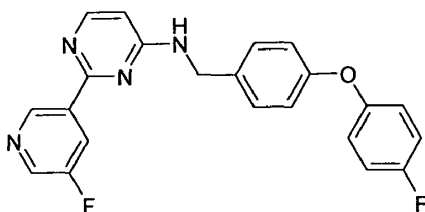
5 Rt (min): 2.80 % de Área: 97.74(a max), 95.87(a 254nm).

HPLC: > 94%

Rt (min): 2.83 % de Área: 94.72(a max), 96.83(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 8.17 (brs, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.49 (d, J = 4.72 Hz, 1H), 4.51 (brs, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.89 (s, 3H).

10 7 [4-(4-Fluoro-fenoxi)-bencil]-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 23.06%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (4/6): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 391)

15 Rt (min): 4.11 % de Área: 98.76(a max), 98.47(a 254nm).

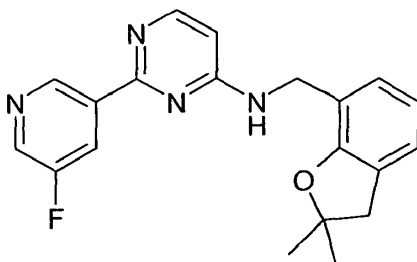
HPLC: > 97%

Rt (min): 4.12 % de Área: 98.50(a max), 97.81 (a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.28 (t, J = 1.56 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 10.02, 1.64 Hz, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.54 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H).

20

8 (2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 15.74%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.3

25 LCMS: Masa encontrada (+MS, 351.3)

Rt (min): 3.71 % de Área: 97.04(a max), 97.77(a 254nm).

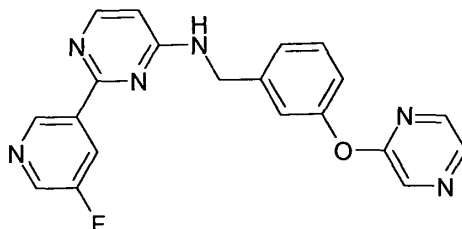
HPLC: > 96%

Rt (min): 3.70 % de Área: 96.27(a max), 98.78(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.28 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.18 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 6.00 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 7.44 Hz, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 4.54 (brs, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.44 (s, 6H).

5

9 [2-(5-Fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-amina



Rendimiento: 17.74%

TLC: CHCl3/MeOH (9/1): Rf: 0.5

10 LCMS: Masa encontrada (+MS, 375)

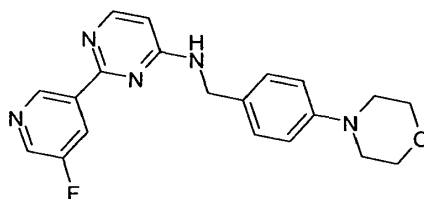
Rt (min): 2.84 % de Área: 92.75(a max), 96.57(a 254nm).

HPLC: > 92%

Rt (min): 2.89 % de Área: 92.00(a max), 96.14(a 254nm).

15 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.26 (t, J = 1.52 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.08 Hz, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.98, 1.68 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 4.68 (brs, 2H).

10 [2-(5-Fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[4-morfolin-4-il-bencil]-amina



Rendimiento: 38.09%

20 TLC: CHCl3/MeOH (9.5/0.5): Rf: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 366)

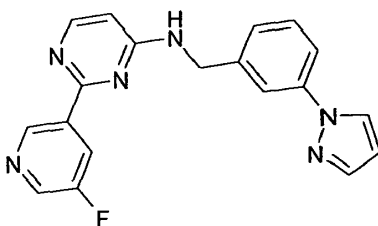
Rt (min): 2.26 % de Área: 96.60(a max), 98.58(a 254nm).

HPLC: > 98%

Rt (min): 2.26 % de Área: 98.02(a max), 98.03(a 254nm).

25 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.30 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.88 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 7.25 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 5.24 Hz, 1H), 4.56 (brs, 2H), 3.70 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 4.84 Hz, 4H).

11 [2-(5-Fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[3-pirazol-1-il-bencil]-amina



Rendimiento: 19.82%

TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 347)

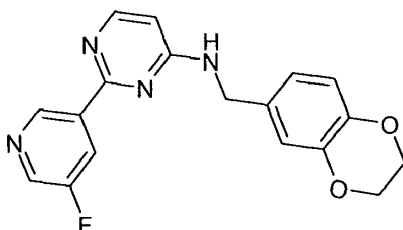
5 Rt (min): 2.96 % de Área: 98.88(a max), 99.53(a 254nm).

HPLC: > 98%

Rt (min): 2.98 % de Área: 98.67(a max), 99.63(a 254nm).

10 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.28 (d, J=1.44 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.74 (brs, 2H).

12 (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 8.90%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.3

15 LCMS: Masa encontrada (+MS, 339)

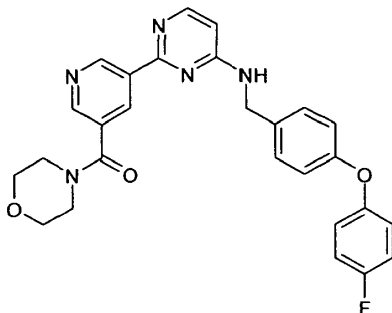
Rt (min): 2.90 % de Área: 95.46(a max), 96.88(a 254nm).

HPLC: > 97%

Rt (min): 2.94 % de Área: 97.58(a max), 97.30(a 254nm).

20 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.07 (brs, 1H), 6.87-6.78 (m, 3H), 6.52 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 4.53 (brs, 2H), 4.18 (s, 4H).

13 (5-[4-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-bencilamino]-pirimidin-2-il]-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona



Rendimiento: 21.34%

TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4

25 LCMS: Masa encontrada (+MS, 486.3)

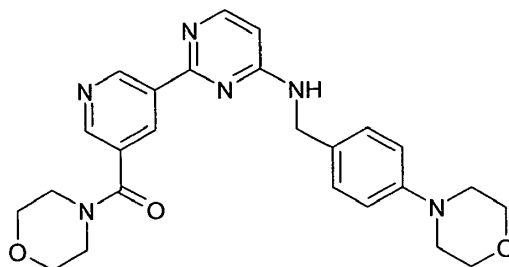
Rt (min): 3.63 % de Área: 97.12(a max), 97.24(a 254nm).

HPLC: > 95%

Rt (min): 3.70 % de Área: 95.92(a max), 97.14(a 254nm).

5 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.45 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 8.54-8.53 (m, 1H), 8.20 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 5.84 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.53 (d, J = 4.44 Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H), 3.65-3.53 (m, 8H).

14 Morfolin-4-il-{5-[4-(4-morfolin-4-il-bencilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-metanona



Rendimiento: 42.47%

10 TLC: CHCl₃/MeOH (9/1): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 461.2)

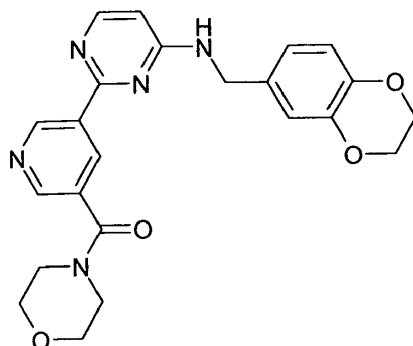
Rt (min): 2.02 % de Área: 99.33(a max), 99.78(a 254nm).

HPLC: > 99%

Rt (min): 2.00 % de Área: 99.48(a max), 99.60(a 254nm).

15 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.12 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 2.04 Hz, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.24 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.50 (brs, 1H), 4.56 (brs, 2H), 3.71-3.66 (m, 8H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.04 (t, J = 4.80 Hz, 4H).

15 (5-[4-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il]-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona



20 Rendimiento: 34.11 %

TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 434)

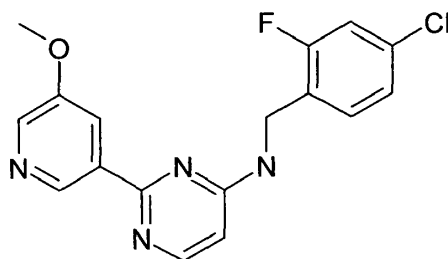
Rt (min): 2.51 % de Área: 97.17(a max), 97.84(a 254nm).

HPLC: > 96%

25 Rt (min): 2.53 % de Área: 96.83(a max), 97.27(a 254nm).

^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 2.04 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.64 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 6.12 Hz, 1H), 6.87-6.78 (m, 3H), 6.51 (d, J = 4.96 Hz, 1H), 4.53 (brs, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.66-3.54 (m, 8H).

16 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 8.74 %

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (4/6): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 345)

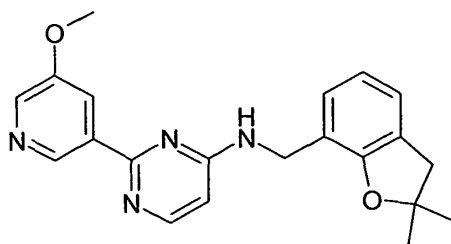
5 Rt (min): 3.36 % de Área: 94.97(a max), 96.56(a 254nm).

HPLC: > 96%

Rt (min): 3.35 % de Área: 96.86(a max), 97.08(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.30, 1.76 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H).

10 17 (2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 13.81%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (4/6): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 363.3)

15 Rt (min): 3.51 % de Área: 98.36(a max), 98.55(a 254nm).

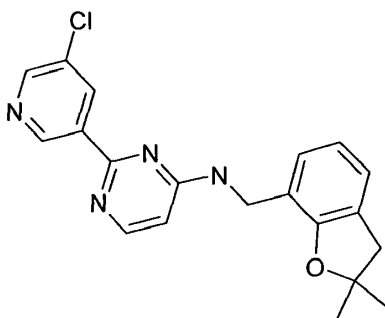
HPLC: > 98%

Rt (min): 3.53 % de Área: 98.66(a max), 98.40(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.02 (d, J=1.28 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.92 Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.96 (t, J = 5.76 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.74 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 6.51 (brs, 1H), 4.53 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 1.43 (s, 6H).

20

18 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-amina



Rendimiento: 14.85%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 367)

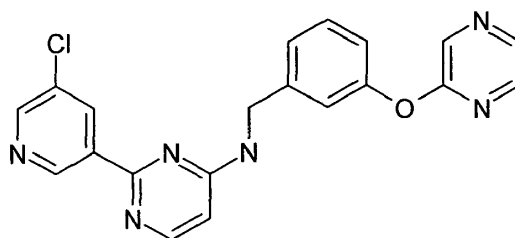
Rt (min): 3.89 % de Área: 98.19(a max), 98.95(a 254nm).

HPLC: > 99%

Rt (min): 3.94 % de Área: 99.21 (a max), 99.39(a 254nm).

- 5 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.33 (d, J=1.64 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.06 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.44 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 7.44 Hz, 1H), 6.55 (brs, 1H), 4.54 (brs, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.44 (s, 6H).

19 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-amina



- 10 Rendimiento: 18.57%

TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 391)

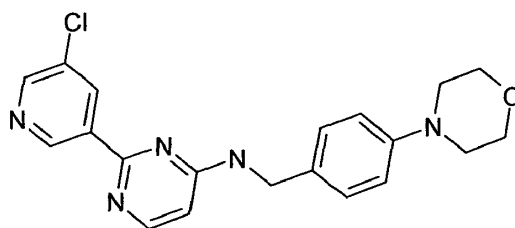
Rt (min): 3.08 % de Área: 94.75(a max), 95.16at 254nm).

HPLC: > 92%

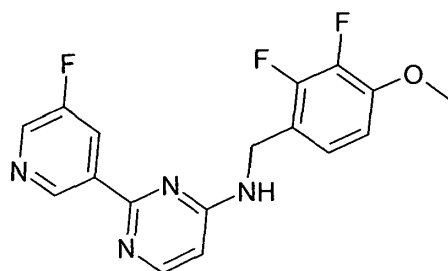
- 15 Rt (min): 3.10 % de Área: 92.07(a max), 92.93(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.31 (d, J=1.72 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.24 Hz, 1H), 8.51-8.50 (m, 2H), 8.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.22-8.19(m, 2H), 8.10 (brs, 1H), 7.41 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 7.96 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (dd, J =7.80, 1.64 Hz, 1H), 6.55 (brs, 1H), 4.67 (brs, 2H).

20 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[4-morfolin-4-il-bencil]-amina



- 20 Rendimiento: 4.71%
- TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4
- LCMS: Masa encontrada (+MS, 382)
- Rt (min): 2.54 % de Área: 98.20(a max), 98.94(a 254nm).
- 25 HPLC: > 98%
- Rt (min): 2.53 % de Área: 98.09(a max), 98.92(a 254nm).
- ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.34 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.56-8.55 (m, 1H), 8.17 (brs, 1H), 8.06 (brs, 1H), 7.25 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.52 (brs, 1H), 4.54 (brs, 2H), 3.70 (t, J = 4.72 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 4.80 Hz, 4H).
- 30 21 (2,3-Difluoro-4-metoxi-bencil)-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 14.17%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 347)

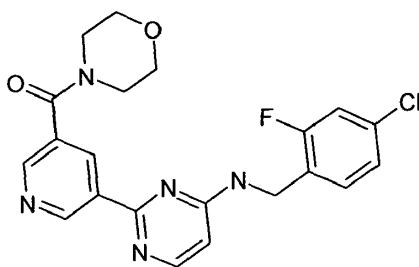
5 Rt (min): 3.33 % de Área: 99.62(a max), 99.66(a 254nm).

HPLC: > 99%

Rt (min): 3.25 % de Área: 99.27(a max), 99.50(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.62 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.69 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H).

10 22 {5-[4-(4-Cloro-2-fluoro-bencilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona



Rendimiento: 11.34%

TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 428.0)

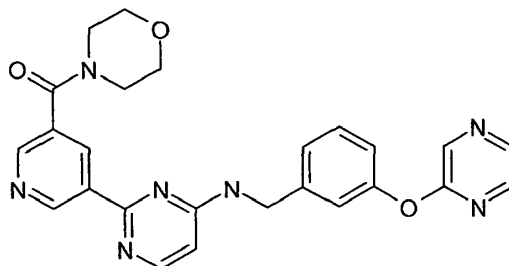
15 Rt (min): 3.37 % de Área: 95.61 (a max), 95.92(a 254nm).

HPLC: > 96%

Rt (min): 3.03 % de Área: 97.52(a max), 96.69(a 254nm).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.56 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 4.66 (brs, 2H), 3.66-3.54 (m, 8H).

20 23 Morfolin-4-il-(5-{4-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencilamino]-pirimidin-2-il]-piridin-3-il)-metanona



Rendimiento: 14.15%

TLC: CHCl₃/MeOH (9/1): R_f: 0.2

LCMS: Masa encontrada (+MS, 470.3)

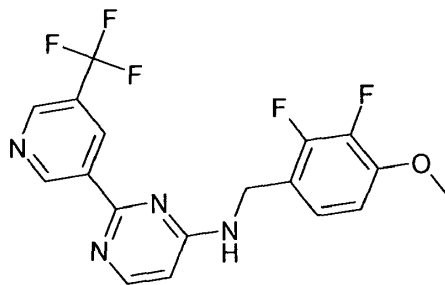
Rt (min): 2.50 % de Área: 97.14(a max), 99.02(a 254nm).

HPLC: > 97%

Rt (min): 2.55 % de Área: 97.21 (a max), 98.66(a 254nm).

5 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.43 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.33 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.21-8.13 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.98, 1.64 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 4.69 (brs, 2H), 3.32-3.65 (m, 6H).

24 (2,3-Difluoro-4-metoxi-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 12.09%

10 TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 397)

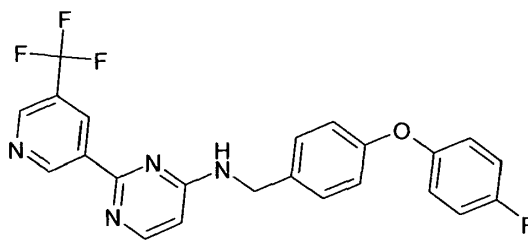
Rt (min): 3.87 % de Área: 90.42(a max), 97.36(a 254nm).

HPLC: > 94%

Rt (min): 3.87 % de Área: 94.12(a max), 97.58(a 254nm).

15 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.67 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.48 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.58 (d, J = 5.96 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

25 [4-(4-Fluoro-fenoxi)-bencil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 42.62%

20 TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 441.3)

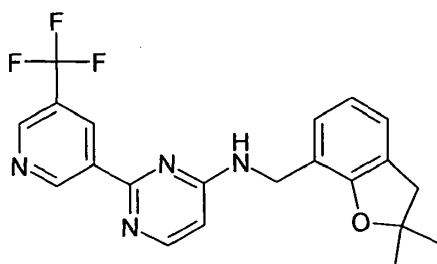
Rt (min): 4.62 % de Área: 97.72(a max), 98.95(a 254nm).

HPLC: > 98%

Rt (min): 4.62 % de Área: 98.37(a max), 98.18(a 254nm).

25 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.65 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 4H), 6.57 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H).

26 (2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 14.98%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (4/6): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 401.2)

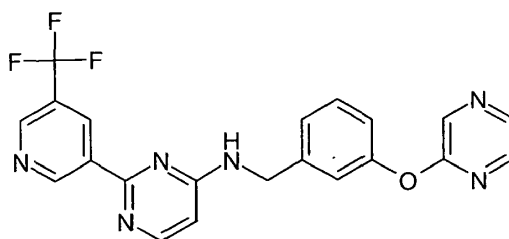
5 Rt (min): 4.34 % de Área: 98.50(a max), 99.21 (a 254nm).

HPLC: > 98%

Rt (min): 4.33 % de Área: 98.94(a max), 99.19(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.66 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.06-7.05 (m, 2H), 6.74 (t, J = 7.36 Hz, 1H), 6.58 (brs, 1H), 4.55 (brs, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.43 (s, 6H).

10 27 [3-(Pirazin-2-iloxi)-bencil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 7.92%

TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 425.3)

15 Rt (min): 3.49 % de Área: 93.59(a max), 94.61 (a 254nm).

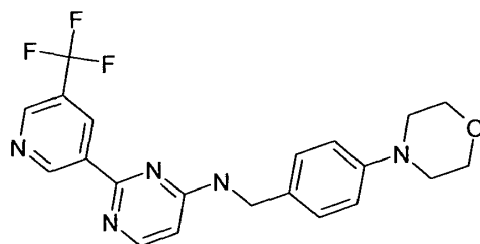
HPLC: > 95%

Rt (min): 3.45 % de Área: 97.16(a max), 95.35(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37-8.31 (m, 2H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.68 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.88 Hz 1H), 4.69 (brs, 2H).

20

28 (4-Morfolin-4-il-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 50.30%

TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4

25 LCMS: Masa encontrada (+MS, 416.0)

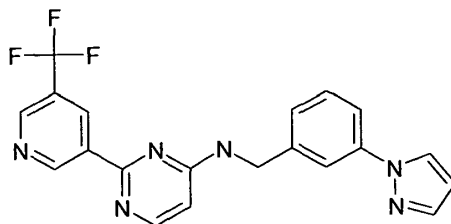
Rt (min): 2.88 % de Área: 98.06(a max), 98.51 (a 254nm).

HPLC: > 99%

Rt (min): 2.91 % de Área: 99.21 (a max), 99.52(a 254nm).

5 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.67 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.54(d, J = 5.72 Hz, 1H), 4.54 (brs, 2H), 3.70 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 5.08 Hz, 4H).

29 (3-Pirazol-1-il-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 31.43%

10 TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 397.0)

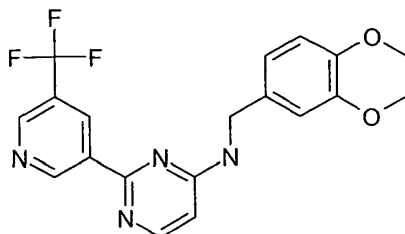
Rt (min): 3.53 % de Área: 99.29(a max), 99.56(a 254nm).

HPLC: > 99%

Rt (min): 3.61 % de Área: 99.69(a max), 99.44(a 254nm).

15 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.66 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.32-8.23 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.52-6.51 (m, 1H), 4.73 (brs, 2H).

30 (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



20 Rendimiento: 12.75%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 389.0)

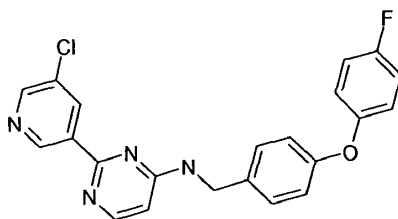
Rt (min): 3.50 % de Área: 98.03(a max), 98.70 (a 254nm).

HPLC: > 99%

25 Rt (min): 3.61 % de Área: 99.46(a max), 99.60 (a 254nm).

^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.67 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 3H), 6.55(d, J = 5.52 Hz, 1H), 4.52 (brs, 2H), 4.18 (s, 4H).

31 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amina



Rendimiento: 5.83%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 407)

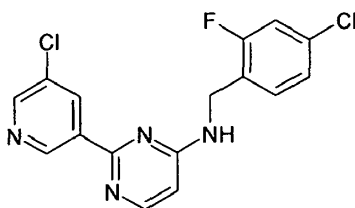
5 Rt (min): 4.30 % de Área: 97.51 (a max), 97.49(a 254nm).

HPLC: > 97%

Rt (min): 4.33 % de Área: 97.19(a max), 97.23(a 254nm).

10 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.33 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.54-8.53 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.54 (d, J = 5.96 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H).

32 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[2-(5-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 3.97%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.3

15 LCMS: Masa encontrada (+MS, 349)

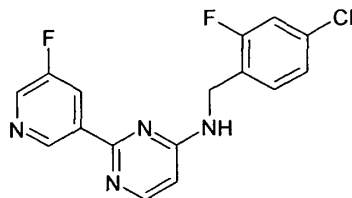
Rt (min): 3.74 % de Área: 96.65(a max), 98.63(a 254nm).

HPLC: > 98%

Rt (min): 3.76 % de Área: 98.92(a max), 98.76(a 254nm).

20 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 9.44 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 8.65-8.61 (m, 2H), 8.30 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.35 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 5.34 (brs, 1H), 4.72 (brs, 2H).

33 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



Rendimiento: 44.56%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

25 LCMS: Masa encontrada (+MS, 333)

Rt (min): 3.52 % de Área: 93.46(a max), 93.80(a 254nm).

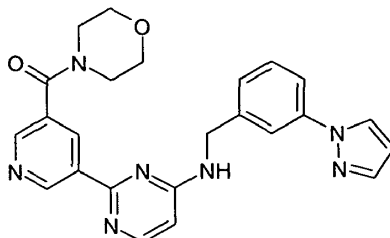
HPLC: > 93%

Rt (min): 3.49 % de Área: 93.70(a max), 93.80(a 254nm).

ES 2 698 847 T3

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.26-9.26 (m, 1H), 8.67 (d, J = 2.88 Hz, 1H), 8.33-8.29 (m, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.26, 1.80 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H).

34 Morfolin-4-il-{5-[4-(3-pirazol-1-il-bencilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-metanona



5 Rendimiento: 14.77%

TLC: CHCl₃/MeOH (9/1): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 442)

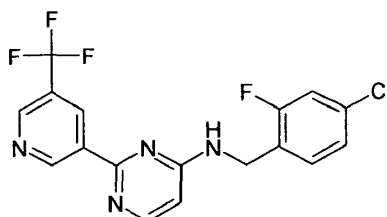
Rt (min): 2.63 % de Área: 99.55(a max), 99.30(a 254nm).

HPLC: > 98%

10 Rt (min): 2.60 % de Área: 98.79(a max), 99.22(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.45 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.52 Hz, 1H), 6.52-6.51 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.64-3.51 (m, 8H).

35 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



15

Rendimiento: 18.21%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 383)

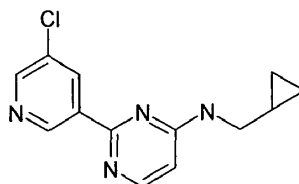
Rt (min): 4.11 % de Área: 99.19(a max), 98.32(a 254nm).

20 HPLC: > 99%

Rt (min): 4.10 % de Área: 99.66(a max), 99.33(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.63 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H).

36 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-ciclopropilometil-amina



25

Rendimiento: 12.20%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 261)

Rt (min): 2.88 % de Área: 98.18(a max), 97.74(a 254nm).

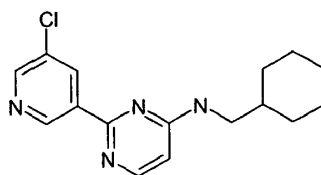
HPLC: > 98%

Rt (min): 2.90 % de Área: 98.87(a max), 98.03(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.35 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.75 (brs, 1H), 6.50 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 1.09-1.07 (m, 1H), 0.50-0.45 (m, 2H), 0.28-0.25 (m, 2H).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6,D2O): δ 9.32 (d, J = 1.44 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.55-8.54 (m, 1H), 8.13 (brs, 1H), 6.48 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 1.06-1.05 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 2H), 0.26-0.22 (m, 2H).

37 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-ciclohexilmetil-amina



10 Rendimiento: 17.29%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (5/5): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 303)

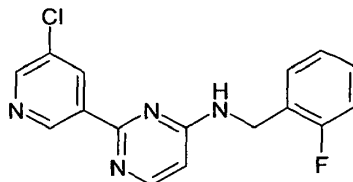
Rt (min): 3.92 % de Área: 99.34(a max), 99.56(a 254nm).

HPLC: > 97%

15 Rt (min): 3.89 % de Área: 97.87(a max), 99.56(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.34 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 8.55-8.54 (m, 1H), 8.12 (d, J = 5.76 Hz, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 6.48 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 4H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 3H), 1.02-0.93 (m, 2H).

38 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2-fluoro-bencil)-amina



20

Rendimiento: 20.18%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (6/4): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 315)

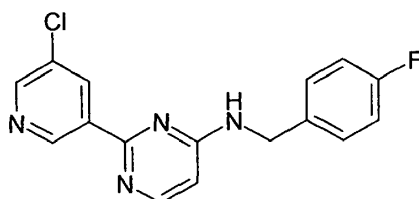
Rt (min): 3.34 % de Área: 99.20(a max), 99.59(a 254nm).

25 HPLC: > 99%

Rt (min): 3.32 % de Área: 99.16(a max), 99.38(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (brs, 2H), 7.43 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.57 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H).

39 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-fluoro-bencil)-amina



30

Rendimiento: 11.09%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (6/4): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 315)

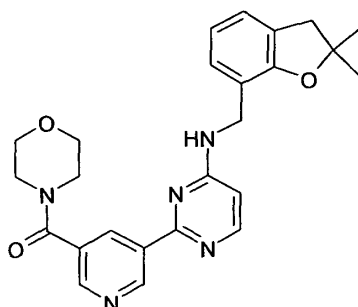
Rt (min): 3.35 % de Área: 97.23(a max), 98.28(a 254nm).

5 HPLC: > 97%

Rt (min): 3.40 % de Área: 97.29(a max), 98.95(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.32 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.24 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.55 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H).

40 (5-{4-[(2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il}-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona



10

Rendimiento: 7.81%

TLC: CHCl₃/MeOH (9.5/0.5): R_f: 0.5

LCMS: Masa encontrada (+MS, 446.3)

Rt (min): 3.21 % de Área: 97.75(a max), 97.85(a 254nm).

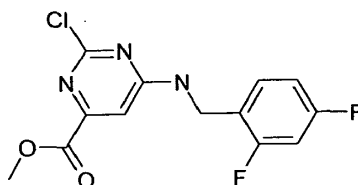
15 HPLC: > 98%

Rt (min): 3.20 % de Área: 98.19(a max), 97.78(a 254nm).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.41 (s, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.22 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.16 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 8.56 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.36 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.65-3.54 (m, 6H), 3.00 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

Intermedios de síntesis para compuestos azaheterocíclicos sustituidos con amido:

20 metil éster del ácido 2-Cloro-6-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirimidin-4-carboxílico



25

Una suspensión de 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato de metilo (1 g, 4,87 mmol) en metanol (20 ml) se enfrió hasta -20 °C, a esta se añadieron 2,4-difluoro bencilamina (0,627 mg, 4,39 mmol) y trietilamina. (0,98 mg, 9,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se eliminó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 45.93%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (7/3): R_f: 0.4

30 LCMS: Masa encontrada (+MS, 314.0)

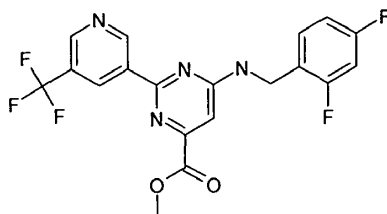
Rt (min): 4.16 % de Área: 97.75 (a max), 98.54 (a 254nm)

HPLC: > 99%

Rt (min): 4.23 % de Área: 99.27 (a max), 98.66(a 254nm)

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 8.79-8.76 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

- 5 A13 metil éster del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



- 10 A un vial de microondas de 20 ml con barra de agitación, se agregó el metil éster del ácido 2-cloro-6-(2,4-difluorobencilamino)-pirimidin-4-carboxílico, la pirimidina de arriba (500 mg, 1.597 mmol), ácido 5-trifluorometilpiridin-3-borónico (566.9 mg, 2.076 mmol), acetato de paladio (17.9 mg, 0.0798 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (98.2 mg, 0.239 mmol) y carbonato de potasio (661 mg, 4.791 mmol). Los reactivos se suspendieron en dioxano (10 ml)/ agua (1 ml) y se procesaron en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml) y EtOAc (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

- 15 Rendimiento: 44.31%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (7/3): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 425.0)

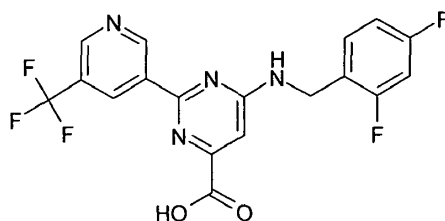
Rt (min): 5.08 % de Área: 94.29(a max), 96.71 (a 254nm).

HPLC: > 98%

- 20 Rt (min): 5.08 % de Área: 98.15(a max), 98.80(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.67 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.72 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

- A14 ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



- 25 Una solución de metil éster del ácido 6-(2,4-difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il) pirimidin-4-carboxílico (1 g, 0.0023 moles) en THF (10 ml), MeOH (10 ml) y H₂O (10 ml) se añadió LiOH (0.198 g, 0.0047 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, la masa de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con una solución de ácido cítrico al 5%. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua, se secó bien bajo vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 30 Rendimiento: 95.44%

TLC: CHCl₃/MeOH (9/1): R_f: 0.3

LCMS: Masa encontrada (+MS, 411.0)

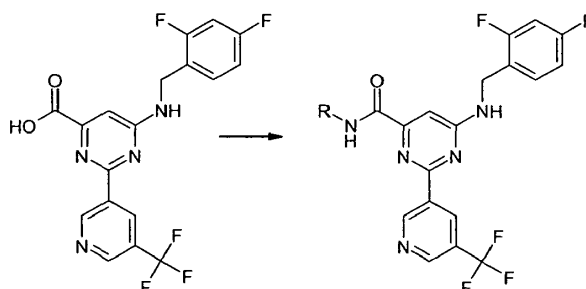
Rt (min): 4.47 % de Área: 98.02(a max), 99.15(a 254nm).

HPLC: > 98%

- 35 Rt (min): 4.46 % de Área: 98.29(a max), 98.61 (a 254nm).

ES 2 698 847 T3

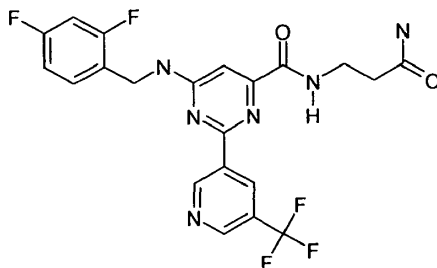
^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.40 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.00 Hz, 2H).



- 5 Una solución de ácido 6-[(2,4-difluorobencil) amino] -2- [5- (trifluorometil)piridin-3-il] pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) en 10 ml de diclorometano se mezcló con R-NH₂ (1.2 equiv.) y Et₃N (3 equiv.). Se añadió T3P (3 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (1 x 20 ml), seguido de una solución de salmuera (1 x 20 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel para obtener el producto requerido.

- 10 Ejemplos de compuestos azaheterocíclicos sustituidos con amido:

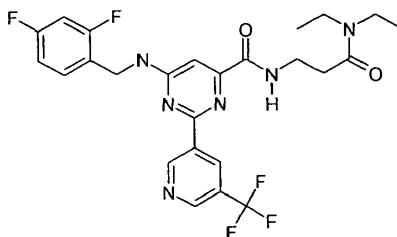
41 (2-carbamoil-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



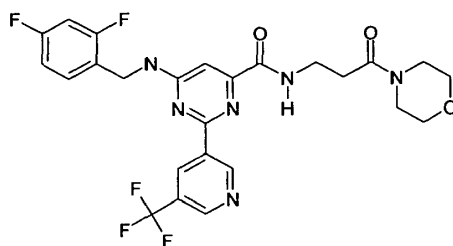
Rendimiento: 33.90%

- 15 ^1H RMN (400MHz, DMSO): δ 9.92 (s, 1H), 9.19-9.17 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.71 (d, J = 5.36 Hz, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.20 Hz, 2H).

42 (2-dietilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



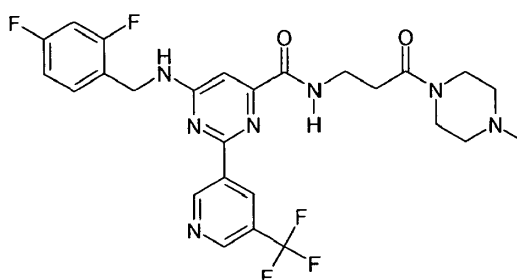
- 25 43 (3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



Rendimiento: 31.52%

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.91 (s, 1H), 9.18 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 3.55-3.50 (m, 6H), 3.45-3.43 (m, 4H), 2.63 (t, J = 7.12 Hz, 2H).

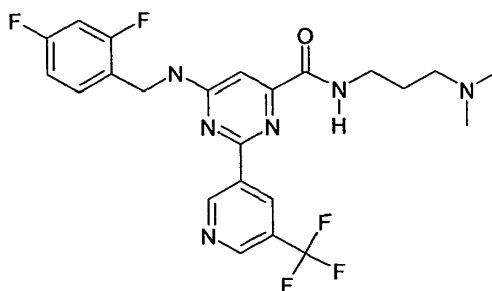
44 [3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



Rendimiento: 28.71%

10 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.90 (s, 1H), 9.17 (t, J = 6.08 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.56 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.32 Hz, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 4H), 2.62 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 2.26-2.20 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).

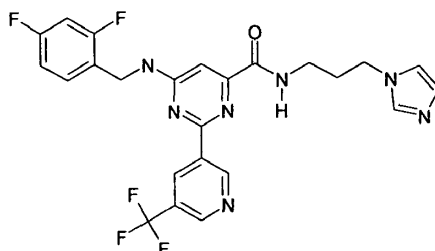
45 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



15 Rendimiento: 22.77%

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.94 (s, 1H), 9.20-9.19 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.32 Hz, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.72-1.69 (m, 2H).

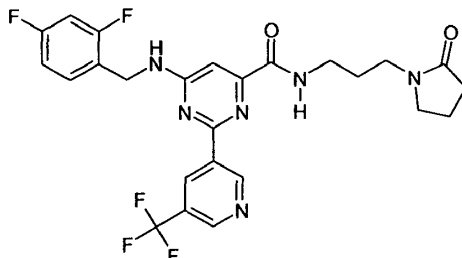
20 46 (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



Rendimiento: 58.05%

¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.97 (s, 1H), 9.14 (t, J = 6.08 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.71 (d, J = 5.36 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H).

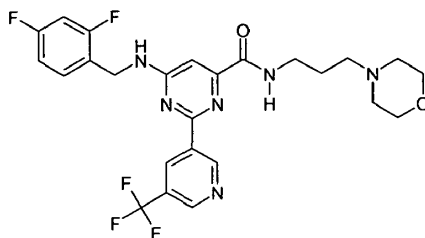
- 5 47 [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



Rendimiento: 67.63%

- 10 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.95 (s, 1H), 9.23 (t, J = 6.08 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 5.64 Hz, 2H), 8.60 (t, J = 4.92 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 4.71 (d, J = 4.96 Hz, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 4H), 2.32-2.31 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H).

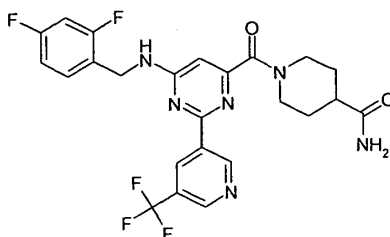
- 48 (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



- 15 Rendimiento: 54.12%

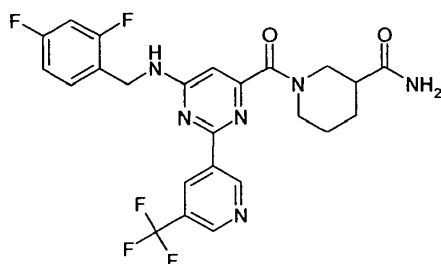
¹H RMN (400MHz, CD3OD): δ 9.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.69 (t, J = 4.68 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 6.92 Hz, 2H), 2.50-2.46 (m, 6H), 1.91-1.84 (m, 2H).

- 49 amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-piperidin-4-carboxílico



- 20 Rendimiento: 42.56%
- ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.64 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50-8.47 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.69 (brs, 2H), 4.41 (d, J = 12.92 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.60 Hz, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.81 - 1.52 (m, 4H).

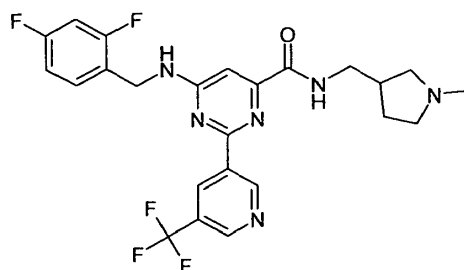
- 25 50 amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-piperidin-3-carboxílico



Rendimiento: 48.26%

5 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.64 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.42-7.21 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.52 Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 1H), 6.65 (d, J = 10.84 Hz, 1H), 4.70 - 4.69 (m, 2H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.20-2.97 (m, 1H), 2.82 (t, J = 14.00 Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H).

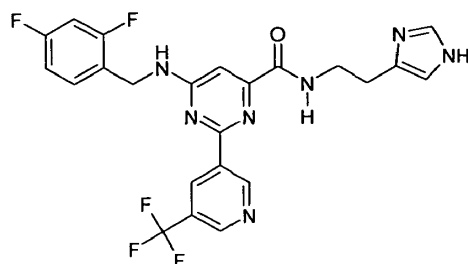
51 (1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



10 Rendimiento: 40.23%

^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.97 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.56 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5.72 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.36 Hz, 2H), 3.33 (brs, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), .

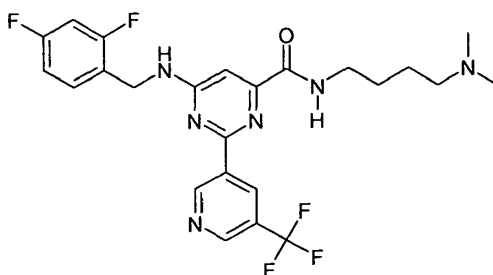
15 52 [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amidadel ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



Rendimiento: 61.30%

20 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 11.90 (brs, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.44 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.71 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

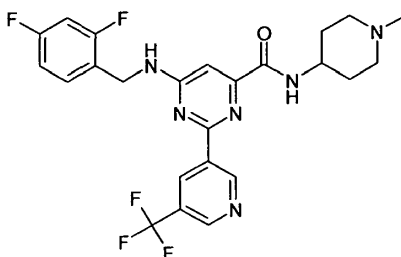
53 (4-dimetilamino-butil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico



Rendimiento: 59.52%

^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆, D₂O): δ 9.91 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.30 (t, J = 7.00 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.55-1.45 (m, 4H).

- 5 54 (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico

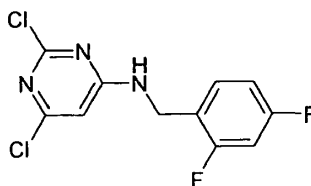


Rendimiento: 14.13%

- 10 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.12 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 2.82 (brs, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (brs, 2H), 1.80-1.74 (m, 4H).

Intermedios de síntesis para compuestos azaheterocíclicos sustituidos con amina:

(2,6-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2,4-difluoro-bencil)-amina



- 15 Una suspensión de 2,4,6-tricloropirimidina de metilo (1 g, 4.87 mmol) en metanol (20 ml) se enfrió a -20 °C, a esta se agregaron 2,4-difluoro bencilamina (0,627 mg, 4,39 mmol) y trietilamina (0,98 mg 9.74 mmol). La RM se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se eliminó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

- 20 Rendimiento: 37.97%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (8/2): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 290.0)

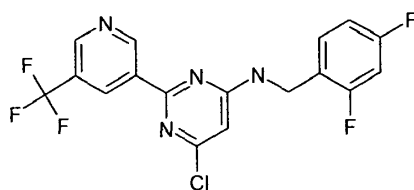
Rt (min): 4.74 % de Área: 97.36 (a max), 99.51 (a 254nm)

HPLC: > 99%

- 25 Rt (min): 4.81 % de Área: 99.61 (a max), 99.49 (a 254nm)

^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.65-8.63 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H).

[6-Cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2,4-difluoro-bencil)-amina



- 5 Una mezcla de (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-(2,4-difluoro-bencil)-amina (1 g, 0,0034 moles) y ácido 5-trifluorometilpiridin-3-borónico (0,726 g, 0,0038 moles) se tomaron en dioxano: agua (20: 5) ml y a este se agregó CsF (2.1 g, 0.0138 moles) y se desgasificó. Luego se añadió cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio (II) (0,24 g, 0,00034 moles) y se desgasificó. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente diluida con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Después de un tratamiento estándar, el residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto como un sólido blanco.

Rendimiento: 21.73%

TLC: Éter de petróleo/Acetato de etilo (8/2): R_f: 0.4

- 10 LCMS: Masa encontrada (+MS, 401.0)

Rt (min): 5.70 % de Área: 98.35 (a max), 95.87 (a 254nm)

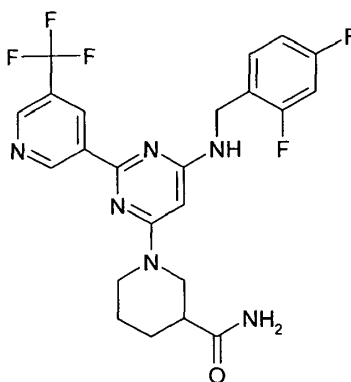
HPLC: > 97%

Rt (min): 5.79 % de Área: 98.74 (a max), 97.70 (a 254nm)

- 15 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.61 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.75-8.71 (m, 1H), 8.53 (t, J = 4.92 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.69 (d, J = 5.36 Hz, 2H).

Ejemplo de un compuesto azaheterocíclico sustituido con amina:

55 amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-3-carboxílico



- 20 Se tomó [6-Cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2,4-difluoro-bencil)-amina (80 mg, 0.199 mmol) en un tubo de presión, a esto se añadió amina (101 mg, 0.796 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ al 10% (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con solución de ácido cítrico al 10% (20 ml), agua (20 ml) y solución de salmuera. El extracto combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto como un sólido blanco.

- 25 Rendimiento: 20.80%

TLC: CHCl₃/MeOH (9/1): R_f: 0.4

LCMS: Masa encontrada (+MS, 493.0)

Rt (min): 4.07 % de Área: 97.80(a max), 96.94(a 254nm).

HPLC: > 96%

- 30 Rt (min): 4.03 % de Área: 97.81 (a max), 96.66(a 254nm).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 1.40 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.45-4.20

(m, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H).

Actividad biológica

1. Ensayos bioquímicos de enzimas para la actividad de FAK

- 5 Los ensayos de FAK descritos aquí se realizan en dos sistemas Caliper Life Sciences, el LC3000 y el EZ Reader II. Estos proporcionan datos sobre la actividad enzimática a través de la medición de las cantidades relativas de péptido sustrato marcado con fluorescencia fosforilada o no fosforilada al final de una reacción enzimática. Estos diferentes estados de péptido se resuelven aplicando una diferencia de potencial a través de la muestra. La presencia del grupo fosfato cargado en el producto (a diferencia del sustrato) causa una movilidad de péptidos diferente entre los dos péptidos. Esto se visualiza mediante la excitación de la etiqueta fluorescente en el sustrato y los péptidos del producto y se representa como picos dentro del software de análisis.

a) Método LC3000

- 15 Para medir la actividad inhibidora de FAK, los inhibidores en la Caliper Life Sciences LC3000, un instrumento de manejo de líquido de mosquitos TTP se utilizan para colocar 0.25 ul de la concentración apropiada de inhibidor en DMSO al 100% (para un cálculo de la curva de respuesta a la dosis) en cada pozo de una placa de 384 pozos. A esta reacción se agregan componentes a un volumen final de 25 ul:

0.067 ng/ul GST-FAK (Fusión N-terminal de GST con FAK humana truncada (376-1052 aminoácidos (finales)))

100 uM ATP

1 mM DTT

- 20 1 mM MgCl₂

Péptido sustrato 1 uM (secuencia FITC-KGW MEDYDYVHLQGKK-(CONH₂))

Péptido FERM 1 mM (secuencia NH₂-GATQSFIIR-COOH)

HEPES 100 mM pH 7.5

Brij-35 al 0.015%

- 25 La reacción se incuba durante 90 minutos a 25 °C, y luego se detiene mediante la adición de 70 ul de regulador de parada (HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,015%, EDTA 10 mM).

- 30 La placa se lee en un Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de cambio de movilidad Off-Chip, utilizando los siguientes parámetros para un chip 12-sipper: presión de cribado -1.9 psi, voltaje corriente arriba -3000, voltaje corriente abajo -700. Estas condiciones hacen que el sustrato no fosforilado y el péptido del producto fosforilado se resuelvan como picos separados, lo que permite la medición directa del porcentaje de conversión del sustrato en producto. El porcentaje de conversión se puede representar en función de la concentración de inhibidor para producir una curva de respuesta a la dosis sigmoide, a partir de la cual se puede calcular una IC50 utilizando XLFit para Microsoft Excel.

b) Método EZ Reader II

- 35 El EZ Reader II utiliza el mismo principio que el LC 3000 para calcular el porcentaje de conversión de un sustrato a producto. Caliper Life Sciences proporciona placas de 384 pozos prefabricadas por congelación instantánea patentadas que contienen quinasas seleccionadas. Cada columna en la placa de 384 pozos contiene una quinasa seleccionada particular. Una segunda placa, la "placa de sustrato" contiene una mezcla de sustrato peptídico marcado de forma fluorescente y ATP. Estos están dispuestos en columnas para que la transferencia de la placa de sustrato a la placa de enzima proporcione la enzima correcta con la concentración correcta de sustrato/ATP. Los compuestos se agregan a una placa de enzimas descongelada en el formato deseado, en concentraciones individuales. Las reacciones se inician mediante la transferencia de la mezcla de sustrato/ATP a partir de la placa de sustrato. La placa de enzima se incuba durante 90 minutos a 25 °C. La reacción se detiene mediante la adición de 70 ul de regulador de parada (HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,015%, EDTA 10 mM).

- 45 La lectura de la placa en el EZ Reader II es idéntica a la LC3000, y la relación entre el sustrato y los picos del producto proporciona la actividad de la enzima en ese pozo. Esto se representa mejor mediante un mapa de calor de placa que colorea cada pozo mediante un porcentaje de inhibición en comparación con los controles positivos y negativos (sin inhibidores ni ATP, respectivamente)

2. Principio de ensayo para pruebas celulares de inhibidores de FAK.

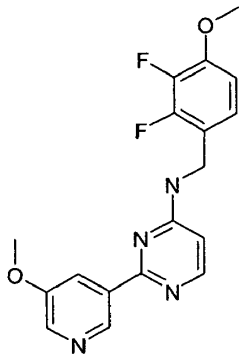
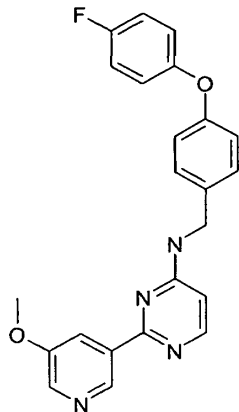
5 La actividad celular de la quinasa de adhesión focal (FAK) se determina por el grado de autofosforilación de FAK en la tirosina 397 utilizando un ensayo basado en Luminex. Las células HT29 se colocan en placas con 30,000 células por pozo de una placa de 96 pozos en 100 µl de medio (90% DMEM/10% FCS). Al día siguiente, los compuestos de prueba se añaden en una dilución en serie bajo condiciones libres de suero durante 30 minutos. Luego, las células se sometieron a lisis con 90 µl de regulador de lisis (Tris/HCl 20 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%, inhibidor de la fosfatasa II al 1%, inhibidor de la proteasa al 20%, Cóctel III de inhibidor de la proteasa al 0,1%, 0,01% de Benzonase) y los lisados se eliminaron mediante centrifugación a través de una placa de filtro de 96 pozos (0,65 µm). Las muestras se incubaron con perlas Luminex que se acoplaron con un anticuerpo anti-FAK total durante la noche a 4 °C con agitación suave. Para la detección de fosfo-Y397-FAK, se agregan un anticuerpo fosfoespecífico y un anticuerpo secundario marcado con PE específico de la especie. La cantidad de fosfo-Y397-FAK se determina en una máquina Luminex100 que mide 100 eventos por pozo en 60 segundos.

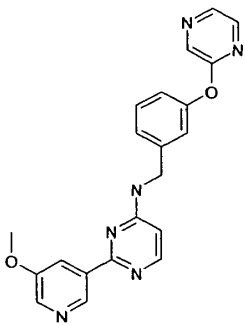
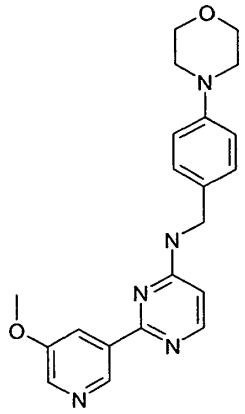
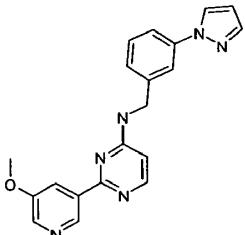
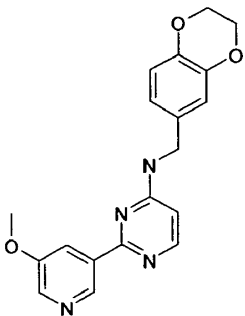
10 Los recuentos de muestras tratadas con un inhibidor de referencia de FAK se restan como blanco farmacológico. Los recuentos de muestras tratadas con compuestos de ensayo se calculan como porcentaje del control de muestras tratadas con solvente (DMSO al 0.3%). Los valores de IC50 se determinaron utilizando el software AssayExplorer.

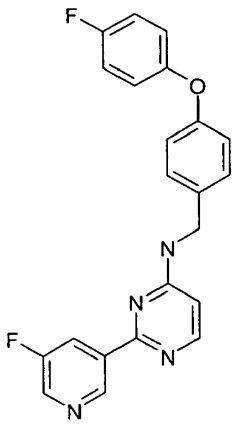
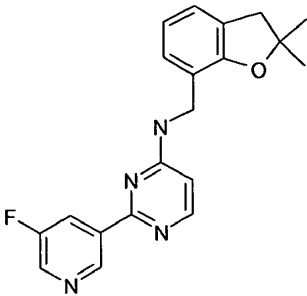
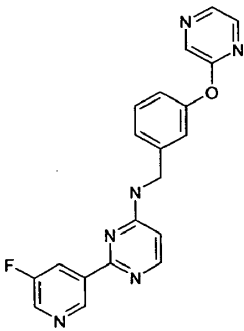
15 Para evaluar el potencial inhibitorio de los compuestos, se determinaron los valores de IC50, como se muestra en las Tablas a continuación.

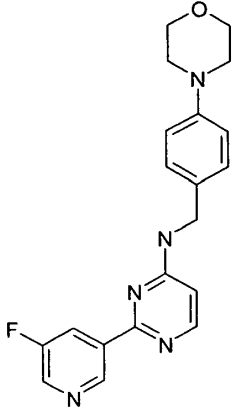
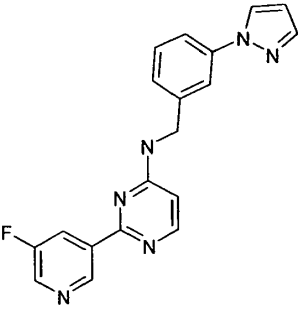
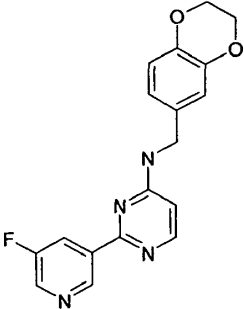
Los rangos para IC50 se asignaron de la siguiente manera: A: <0.1 µM; B: 0.100 - 1 µM; C: 1 - 10 µM; D: >10 µM

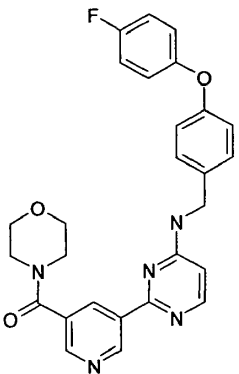
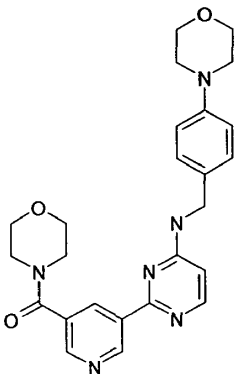
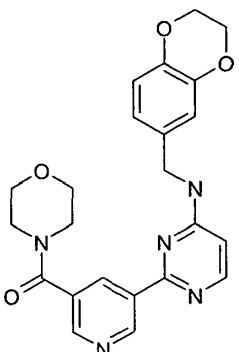
(Solamente los ejemplos que caen bajo la definición de fórmula (V) como se reivindica forman parte de la invención).

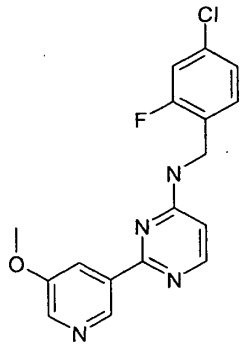
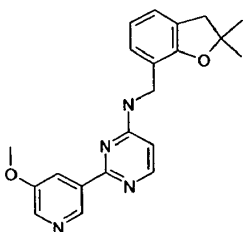
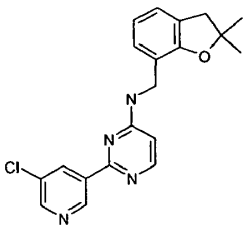
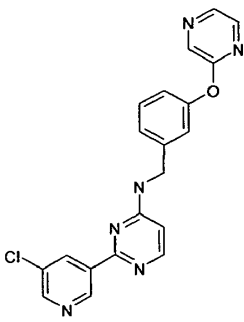
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|---|---|--|----------|--|
| 1 |  | (2,3-Difluoro-4-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | RT:3.17 min; Masa encontrada [M]+:359; Rendimiento: 17 |
| 2 |  | [4-(4-Fluoro-fenoxi)-bencil]-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:3.99 min; Masa encontrada [M]+:403.3; Rendimiento:25 |

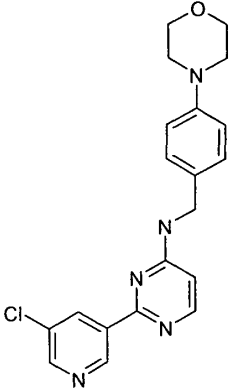
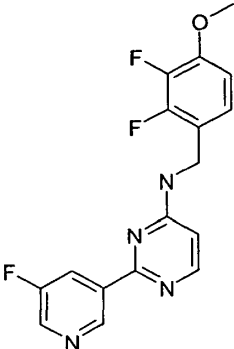
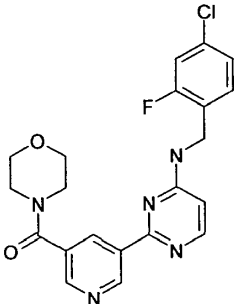
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|---|---|---|----------|--|
| 3 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-amina | D | RT:2.78 min; Masa encontrada [M]+:387.3; Rendimiento:24.4 |
| 4 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[4-morfolin-4-il-bencil]-amina | D | RT:2.21 min; Masa encontrada [M]+:378; Rendimiento:23.1 |
| 5 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[3-pirazol-1-il-bencil]-amina | C | RT:2.86 min; Masa encontrada [M]+:359.3; Rendimiento:9.4 |
| 6 |  | (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:2.83 min; Masa encontrada [M]+:351; Rendimiento: 13.1 |

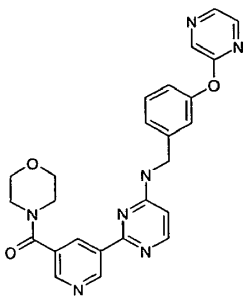
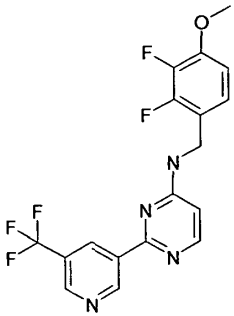
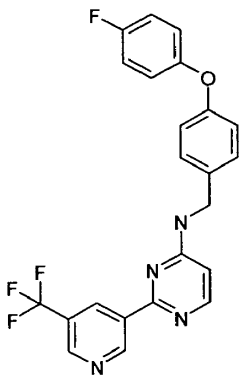
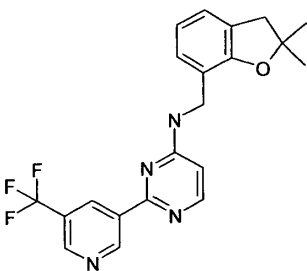
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|---|---|---|----------|--|
| 7 |  | [4-(4-Fluoro-fenoxi)-bencil]-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:4.12 min; Masa encontrada [M]+:391; Rendimiento:23.1 |
| 8 |  | (2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:3.7 min; Masa encontrada [M]+:351.3; Rendimiento: 15.7 |
| 9 |  | [2-(5-Fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-amina | D | RT:2.89 min; Masa encontrada [M]+:375; Rendimiento: 17.7 |

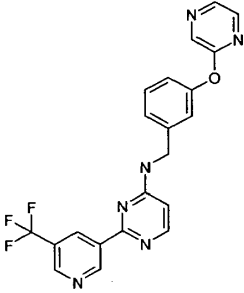
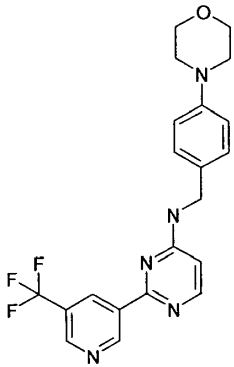
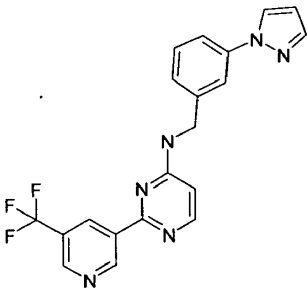
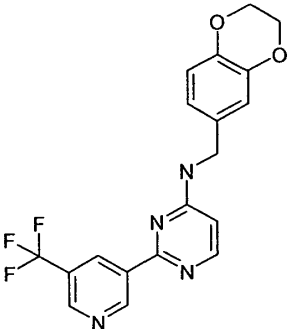
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|---|----------|--|
| 10 |  | [2-(5-Fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina | D | RT:2.26 min; Masa encontrada [M]+:366; Rendimiento:38.1 |
| 11 |  | [2-(5-Fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(3-pirazol-1-il-bencil)-amina | D | RT:2.98 min; Masa encontrada [M]+:347; Rendimiento:19.8 |
| 12 |  | (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:2.94 min; Masa encontrada [M]+:339; Rendimiento:8.9 |

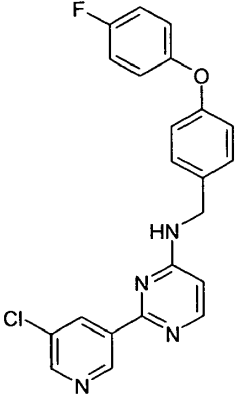
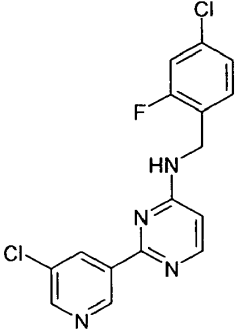
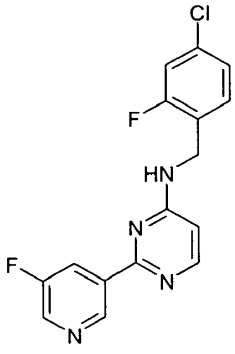
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|---|----------|--|
| 13 |  | (5-{4-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-bencilamino]-pirimidin-2-il}-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona | D | RT:3.7 min; Masa encontrada [M]+:486.3; Rendimiento:21.3 |
| 14 |  | Morfolin-4-il-{5-[4-(4-morfolin-4-il-bencilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-metanona | D | RT:2 min; Masa encontrada [M]+:461.2; Rendimiento:42.5 |
| 15 |  | (5-{4-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il}-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona | D | RT:2.53 min; Masa encontrada [M]+:434; Rendimiento:34.1 |

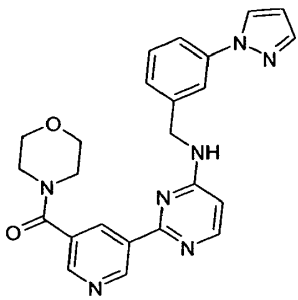
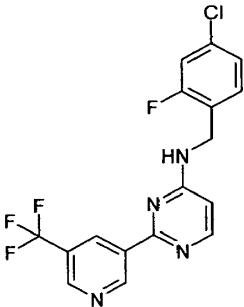
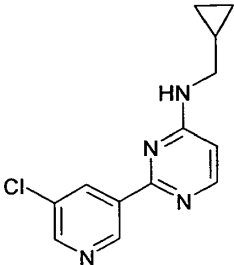
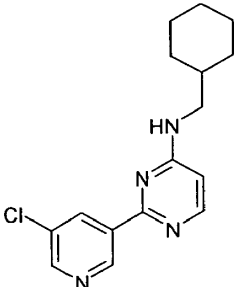
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|---|----------|--|
| 16 |  | (4-Cloro-2-fluorobencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | RT:3.35 min; Masa encontrada [M]+:345; Rendimiento:8.7 |
| 17 |  | (2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:3.53 min; Masa encontrada [M]+:363.3; Rendimiento:13.8 |
| 18 |  | [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilmetil]-amina | D | RT:3.94 min; Masa encontrada [M]+:367; Rendimiento: 14.8 |
| 19 |  | [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-amina | D | RT:3.1 min; Masa encontrada [M]+:391; Rendimiento: 18.6 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|---|----------|--|
| 20 |  | [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina | D | RT:2.53 min; Masa encontrada [M]+:382; Rendimiento:4.7 |
| 21 |  | (2,3-Difluoro-4-metoxibencil)-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | RT:3.25 min; Masa encontrada [M]+:347; Rendimiento:14.2 |
| 22 |  | {5-[4-(4-Cloro-2-fluoro-bencilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona | D | RT:3.03 min; Masa encontrada [M]+:428; Rendimiento: 11.3 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|---|----------|--|
| 23 |  | Morfolin-4-il-(5-{4-[3-(pirazin-2-iloxi)-bencilamino]-pirimidin-2-il}-piridin-3-il)-metanona | D | RT:2.55 min; Masa encontrada [M]+:470.3; Rendimiento: 14.1 |
| 24 |  | (2,3-Difluoro-4-metoxibencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | RT:3.87 min; Masa encontrada [M]+:397; Rendimiento: 12.1 |
| 25 |  | [4-(4-Fluoro-fenoxi)-bencil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:4.62 min; Masa encontrada [M]+:441.3; Rendimiento:42.6 |
| 26 |  | (2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:4.33 min; Masa encontrada [M]+:401.2; Rendimiento: 15 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|---|----------|--|
| 27 |  | [3-(Pirazin-2-iloxi)-bencil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:3.45 min; Masa encontrada [M]+:425.3; Rendimiento:7.9 |
| 28 |  | (4-Morfolin-4-il-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:2.91 min; Masa encontrada [M]+:416; Rendimiento:50.3 |
| 29 |  | (3-Pirazol-1-il-bencil)-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | RT:3.61 min; Masa encontrada [M]+:397; Rendimiento:31.4 |
| 30 |  | (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | RT:3.61 min; Masa encontrada [M]+:389; Rendimiento: 12.8 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|--|----------|--|
| 31 |  | [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amina | D | RT:4.33 min; Masa encontrada [M]+:407; Rendimiento:5.8 |
| 32 |  | (4-Cloro-2-fluorobencil)-[2-(5-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | A | RT:3.76 min; Masa encontrada [M]+:349; Rendimiento:4 |
| 33 |  | (4-Cloro-2-fluorobencil)-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | A | RT:3.49 min; Masa encontrada [M]+:333; Rendimiento:44.6 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|---|----------|--|
| 34 |  | Morfolin-4-il-{5-[4-(3-pirazol-1-il-bencilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-metanona | D | RT:2.6 min; Masa encontrada [M]+:442.3; Rendimiento:14.8 |
| 35 |  | (4-Cloro-2-fluorobencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | A | RT:4.1 min; Masa encontrada [M]+:383; Rendimiento: 18.2 |
| 36 |  | [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-ciclopropilometilamina | C | RT:2.9 min; Masa encontrada [M]+:261; Rendimiento: 12.2 |
| 37 |  | [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-ciclohexilmetil-amina | C | RT:3.89 min; Masa encontrada [M]+:303; Rendimiento: 17.3 |

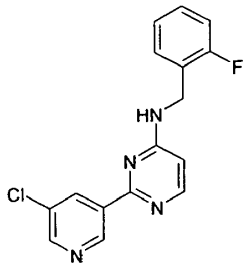
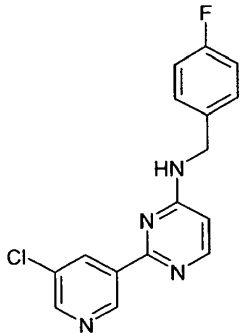
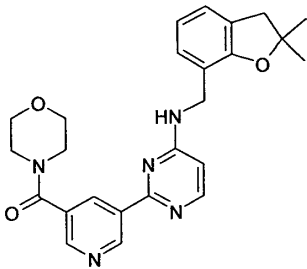
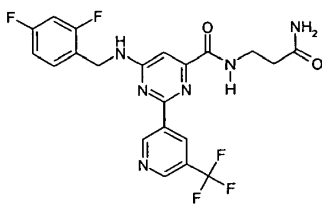
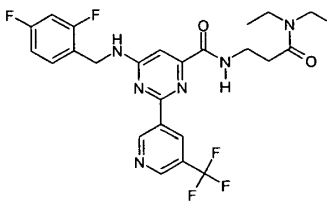
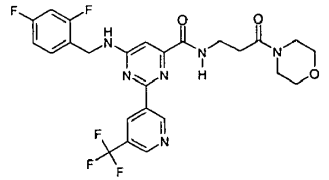
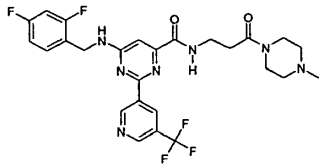
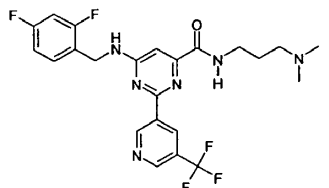
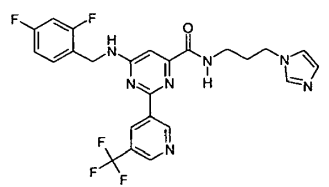
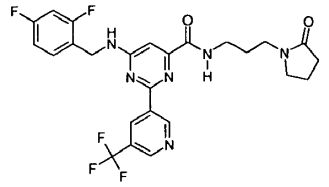
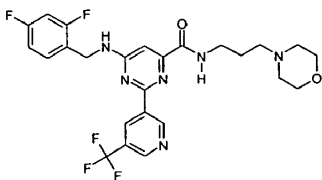
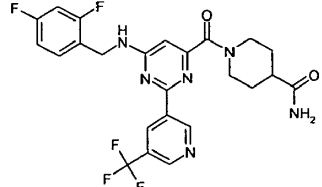
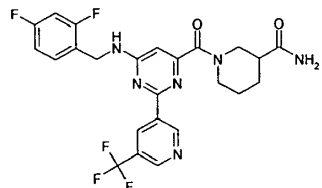
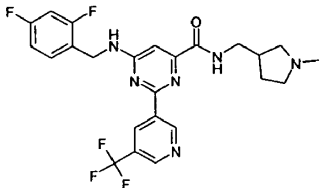
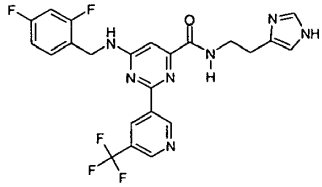
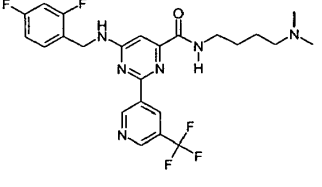
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | - Tiempo de retención de HPLC [min] - LCMS Masa encontrada - Rendimiento [%] |
|----|---|---|----------|--|
| 38 |  | [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2-fluoro-bencil)-amina | A | RT:3.32 min; Masa encontrada [M]+:315; Rendimiento:20.2 |
| 39 |  | [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-fluoro-bencil)-amina | B | RT:3.4 min; Masa encontrada [M]+:315; Rendimiento: 11.1 |
| 40 |  | (5-{4-[(2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il}-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona | D | RT:3.2 min; Masa encontrada [M]+:446.3; Rendimiento:7.8 |

Tabla 2

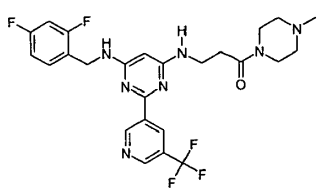
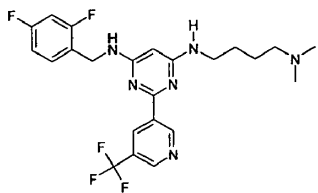
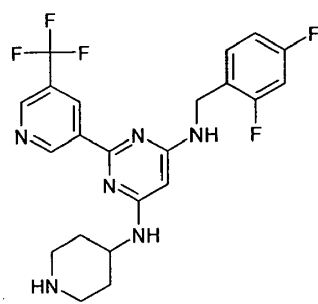
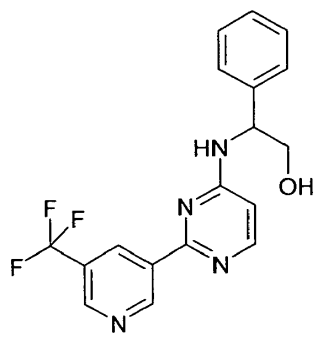
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | HT-29 IC50 | - % de Pureza - tiempo de retención - Masa encontrada - % de rendimiento |
|----|---|---|----------|------------|---|
| 41 |  | (2-carbamoil-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | B | 94.99 %, RT:4.38 min; Masa encontrada [M]+: 481; Rendimiento:33.9 |

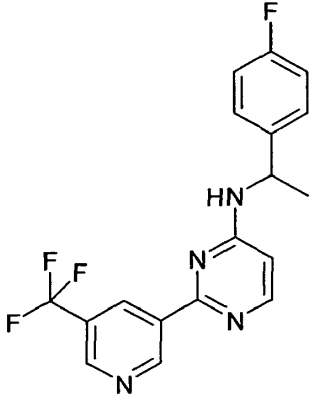
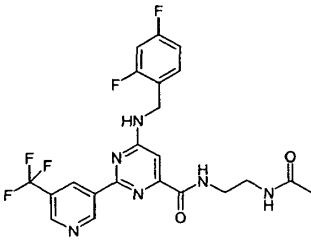
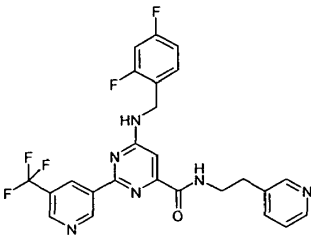
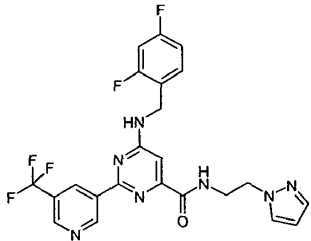
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | HT-29 IC50 | - % de Pureza - tiempo de retención - Masa encontrada - % de rendimiento |
|----|---|--|-------------|---------------|---|
| 42 |  | (2-dietilcarbamoyl-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 98.59 %, RT:5.15 min; Masa encontrada [M]+: 537.3; Rendimiento:45 |
| 43 |  | (3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 97.44 %, RT:4.66 min; Masa encontrada [M]+: 551.2; Rendimiento:31.5 |
| 44 |  | [3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 97.81 %, ; RT:4.11 min; Masa encontrada [M]+: 564; Rendimiento:28.7 |
| 45 |  | (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 99.85 %, RT:4.23 min; Masa encontrada [M]+: 495.3; Rendimiento:22.8 |
| 46 |  | (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 98.82 %, ; RT:4.28 min; Masa encontrada [M]+: 518.3; Rendimiento:58 |
| 47 |  | [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | B | 99.05 %, ; RT:4.78 min; Masa encontrada [M]+: 535.3; Rendimiento:67.6 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | HT-29 IC50 | - % de Pureza - tiempo de retención - Masa encontrada - % de rendimiento |
|----|---|---|----------|------------|---|
| 48 |  | (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | D | 98.11 %, ; RT:4.25 min; Masa encontrada [M]+: 537.3; Rendimiento:54.1 |
| 49 |  | Amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-piperidin-4-carboxílico | A | C | 99.13 %, ; RT:4.18 min; Masa encontrada [M]+: 521.3; Rendimiento:42.6 |
| 50 |  | Amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-piperidin-3-carboxílico | A | C | 99.54 %, ; RT:4.32 min; Masa encontrada [M]+: 521.3; Rendimiento:48.3 |
| 51 |  | (1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 97.51 %, ; RT:4.25 min; Masa encontrada [M]+: 507.3; Rendimiento:40.2 |
| 52 |  | [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 99.59 %, ; RT:4.22 min; Masa encontrada [M]+: 504; Rendimiento:61.3 |
| 53 |  | (4-dimetilamino-butil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 98.38 %, ; RT:4.29 min; Masa encontrada [M]+: 509.2; Rendimiento:59.5 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | HT-29 IC50 | - % de Pureza - tiempo de retención - Masa encontrada - % de rendimiento |
|----|------------|---|----------|------------|--|
| 54 | | (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | C | 97.67 %, RT:4.2 min; Masa encontrada [M] ⁺ : 507; Rendimiento:14.1 |
| 55 | | Amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-3-carboxílico | B | C | 96.66 %, ; RT:4.03 min; Masa encontrada [M] ⁺ : 493; Rendimiento:20.8 |
| 56 | | N-(2,4-Difluoro-bencil)-N'-(3-imidazol-1-il-propil)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4,6-diamina | B | C | 99.66 %, ; RT:3.66 min;M ass found[M] ⁺ : 490.3; Rendimiento:36.7 |
| 57 | | 1-(3-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-propil)-pirrolidin-2-ona | B | C | 99.76 %, ; RT:4.02 min; Masa encontrada [M] ⁺ : 507.3; Rendimiento:27.5 |
| 58 | | N-(2,4-Difluoro-bencil)-N'-(3-morfolin-4-il-propil)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4,6-diamina | A | C | 99.02 %, ; RT:3.66 min; Masa encontrada [M] ⁺ : 509.3; Rendimiento:22.3 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | HT-29 IC50 | - % de Pureza - tiempo de retención - Masa encontrada - % de rendimiento |
|----|------------|---|----------|------------|---|
| 59 | | Amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico | B | C | 99.67 %, ; RT:3.88 min; Masa encontrada [M]+: 493; Rendimiento: 10.7 |
| 60 | | N-(2,4-Difluoro-bencil)-N'-(3-dimetilamino-propil)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4,6-diamina | A | C | 97.67 %, ; RT:3.63 min; Masa encontrada [M]+: 467.3; Rendimiento:11.9 |
| 61 | | 3-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionamida | B | | 99.38 %, ; RT:3.81 min; Masa encontrada [M]+: 453; Rendimiento:6.2 |
| 62 | | 3-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dietil-propionamida | B | C | 98.63 %, ; RT:4.6 min; Masa encontrada [M]+: 509.3; Rendimiento:27.5 |
| 63 | | 3-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-1-morfolin-4-il-propan-1-ona | B | C | 99.59 %, ; RT:3.99 min; Masa encontrada [M]+: 523.3; Rendimiento:40.4 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | HT-29 IC50 | - % de Pureza - tiempo de retención - Masa encontrada - % de rendimiento |
|----|---|--|----------|------------|---|
| 64 |  | 3-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona | B | C | 99.74 %, ; RT:3.52 min;Masa encontrada [M]+: 536.3;Rendimiento :10.4 |
| 65 |  | N-(2,4-Difluoro-bencil)-N'-(4-dimetilamino-butil)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4,6-diamina | B | D | 96.81 %, ; RT:3.63 min; Masa encontrada [M]+: 481.2; Rendimiento:20.5 |
| 66 |  | N-(2,4-Difluoro-bencil)-N'-piperidin-4-il-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4,6-diamina | B | | 96.44 %, ; RT:3.78 min; Masa encontrada [M]+: 465; Rendimiento:4.4 |
| 67 |  | 2-Fenil-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-etanol | B | | 98.85 %, ; RT:3.24 min; Masa encontrada [M]+: 361; Rendimiento:23 |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | HT-29 IC50 | - % de Pureza - tiempo de retención - Masa encontrada - % de rendimiento |
|----|---|---|----------|------------|---|
| 68 |  | [1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | | 95.58 %, RT:3.94 min; Masa encontrada [M] ⁺ : 363; Rendimiento:16.2 |
| 69 |  | (2-acetilamino-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | | 98.85 %, ; RT:4.48 min; Masa encontrada [M] ⁺ : 495; Rendimiento:28.5 |
| 70 |  | (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | | 99.58 %, ; RT: 4.32 min; Masa encontrada [M] ⁺ : 515; Rendimiento:49.4 |
| 71 |  | (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | | 95.57 %, RT: 5.06 min; Masa encontrada [M] ⁺ : 504; Rendimiento: 7 |

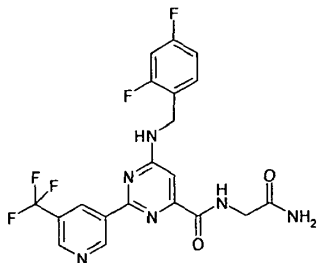
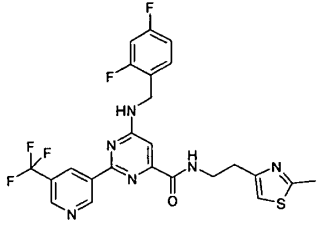
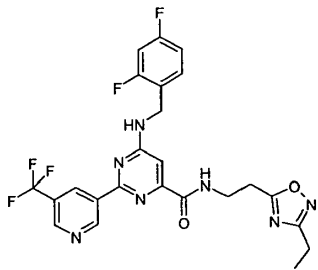
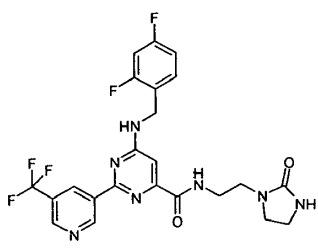
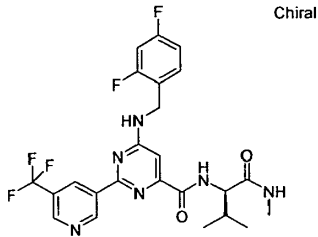
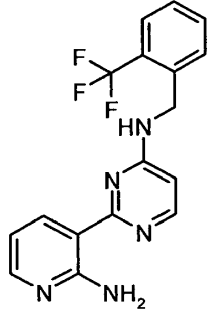
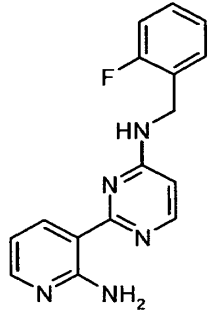
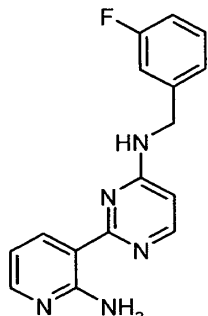
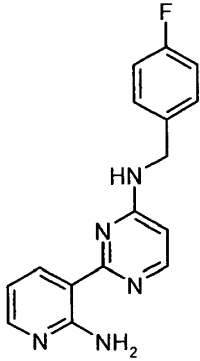
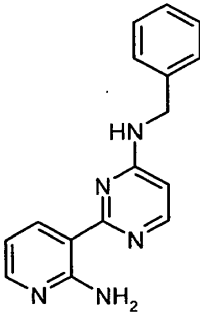
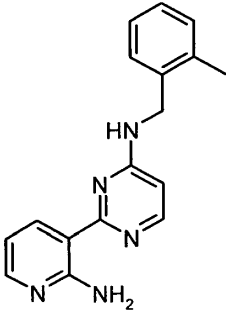
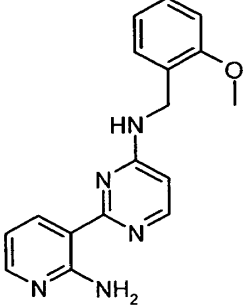
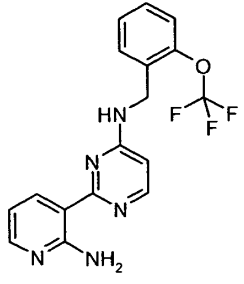
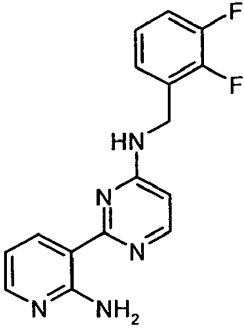
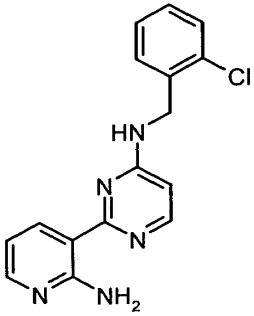
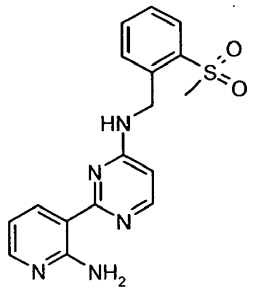
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | HT-29 IC50 | - % de Pureza - tiempo de retención - Masa encontrada - % de rendimiento |
|----|---|--|----------|------------|---|
| 72 |  | carbamoilmetil-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | B | 98.19 %, ; RT: 4.438 min; Masa encontrada [M]+: 467; Rendimiento:37 |
| 73 |  | [2-(2-metil-tiazol-4-il)-etil]-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | | 99.15 %, ; RT: 4.62 min; Masa encontrada [M]+: 535; Rendimiento:12 |
| 74 |  | [2-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | | 97.72 %, ; RT: 5.422 min; Masa encontrada [M]+: 534; Rendimiento:16 |
| 75 |  | [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | | 93.44 %, ; RT: 4.471 min; Masa encontrada [M]+: 522; Rendimiento:5 |
| 76 |  | ((R)-2-metil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | | 97.04 %, ; RT: 5.094 min; Masa encontrada [M]+: 523; Rendimiento:8 |

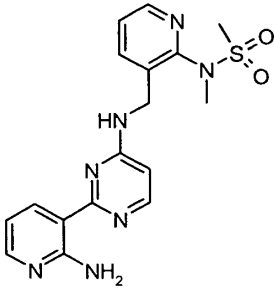
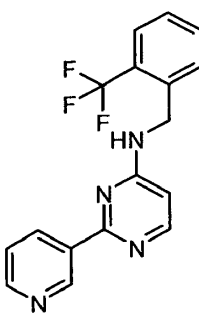
Tabla 3

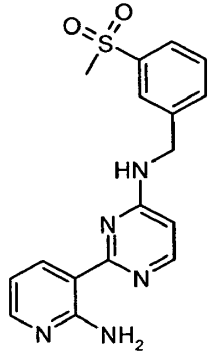
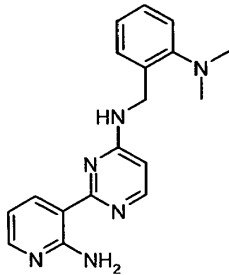
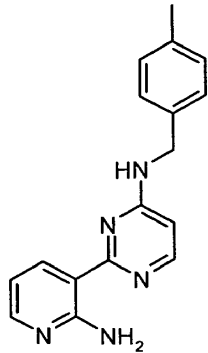
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|---|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 77 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[2-(trifluorometil)encil]pirimidi n-4-amina | B | D | 99%, RT: 3.41 min 346 [M + H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.85 (d, J = 7.2, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.1, 1H), 8.17 (d, J = 5.4, 1H), 7.78 (d, J = 7.7, 1H), 7.66 (t, J = 7.2, 1H), 7.59 (d, J = 7.6, 1H), 7.51 (t, J = 7.4, 1H), 7.00 (t, J = 6.8, 1H), 6.76 (d, J = 5.9, 1H), 4.83 (d, J = 4.3, 2H) |
| 78 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(2-fluorobencil) pirimidin-4- amina | B | | 99%, RT: 2.71 min 296 [M + H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.99 (d, J = 7.3, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (t, J = 6.5, 2H), 7.45 (td, J = 7.7, 1.7, 1H), 7.35 (dd, J = 13.4, 6.6, 1H), 7.28-7.12 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 7.7, 6.1, 1H), 6.69 (d, J = 6.2, 1H), 4.70 (d, J = 4.6, 2H) |
| 79 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(3-fluorobencil) pirimidin-4- amina | D | | 99%, RT: 2.76 min 296 [M + H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.4, 1H), 8.24 (d, J = 6.2, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 1H), 7.23 (d, J = 6.0, 2H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 6.81 (d, J = 6.2, 1H), 4.69 (d, J = 4.5, 2H) |

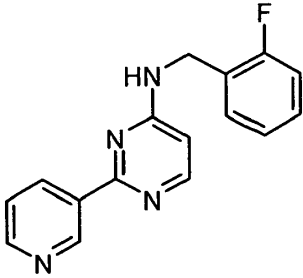
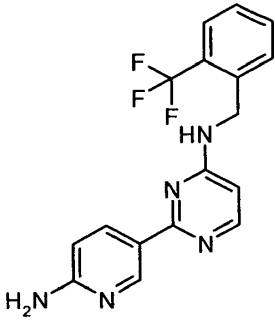
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|---|--|-------------------------|-------------------------------|--|
| 80 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(4-fluorobencil) pirimidin-4-amina | C | | 99%, RT: 2.74 min 296 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.4, 1H), 8.22 (d, J = 6.0, 2H), 7.43 (dd, J = 7.6, 5.9, 2H), 7.18 (t, J = 8.7, 2H), 7.05 (t, J = 6.8, 1H), 6.74 (d, J = 6.4, 1H), 4.64 (d, J = 4.3, 2H) |
| 81 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-benzilpirimi din-4-amina | C | | 98%, RT: 2.53 min 278 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.4, 1H), 8.22 (d, J = 6.1, 2H), 7.46 - 7.21 (m, 5H), 7.05 (t, J = 6.8, 1H), 6.73 (d, J = 6.3, 1H), 4.66 (d, J = 4.7, 2H) |
| 82 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(2-metilbencil)pirimidin-4-amina | C | | 99%, RT: 2.80 min 292 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.1, 2H), 7.30 (d, J = 6.9, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 7.05 (t, J = 6.8, 1H), 6.72 (d, J = 4.4, 1H), 4.63 (d, J = 4.7, 2H), 2.34 (s, 3H) |

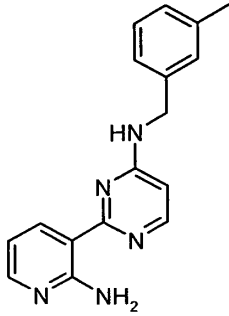
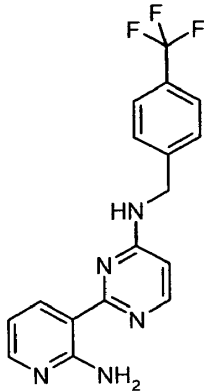
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|---|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 83 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(2-metoxibencil)pirimidin-4-amina | C | | 99%, RT: 2.69 min 308 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.12 (d, J = 7.1, 1H), 8.93 (d, J = 7.4, 1H), 8.24 (d, J = 5.7, 1H), 8.20 (d, J = 6.4, 1H), 7.28 (t, J = 6.6, 2H), 7.07 (d, J = 6.5, 1H), 7.04 (d, J = 8.0, 1H), 6.91 (t, J = 7.3, 1H), 6.76 (d, J = 6.3, 1H), 4.61 (d, J = 4.9, 2H), 3.84 (s, 3H) |
| 84 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]pirimidin-4-amina | C | | 99.5%, RT: 3.53 min 362 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.92 (d, J = 7.5, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.9, 1H), 8.18 (d, J = 5.0, 1H), 7.51 (d, J = 7.3, 1H), 7.48-7.31 (m, 3H), 7.02 (t, J = 6.8, 1H), 6.69 (d, J = 5.4, 1H), 4.73 (d, J = 5.1, 2H) |
| 85 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(2,3-difluorobencil)pirimidin-4-amina | C | | 99%, RT: 2.70 min 314 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.0, 1H), 8.44-8.10 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (t, J = 6.9, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.05 (t, J = 6.9, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.74 (d, J = 4.3, 2H) |

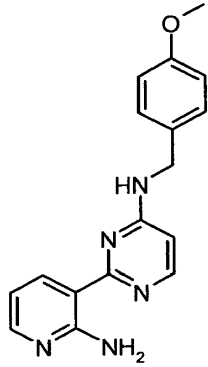
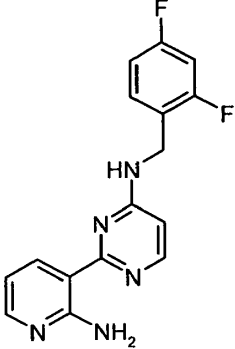
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|---|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 86 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(2-clorobencil) pirimidin-4-amina | B | | 99%, RT: 3.04 min 312 [M + H] ⁺ (35Cl) 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.2, 1H), 8.24 (d, J = 6.2, 1H), 8.20 (d, J = 5.9, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 7.04 (t, J = 6.9, 1H), 6.75 (d, J = 6.0, 1H), 4.73 (d, J = 5.1, 2H) |
| 87 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[2-(metilsulfonil)bencil]pirimidin-4-amina | C | | 99%, RT: 2.37 min 356 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.92 (d, J = 7.6, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.1, 1H), 8.16 (d, J = 6.0, 1H), 7.99 (d, J = 7.8, 1H), 7.70 (t, J = 7.5, 1H), 7.60 (d, J = 7.9, 1H), 7.57 (t, J = 7.6, 1H), 6.99 (t, J = 6.9, 1H), 6.76 (d, J = 5.6, 1H), 5.12 (d, J = 4.5, 2H), 3.34 (s, 3H) |

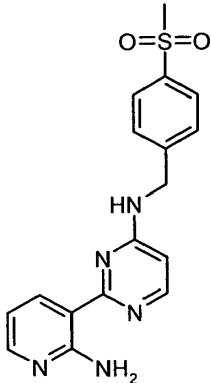
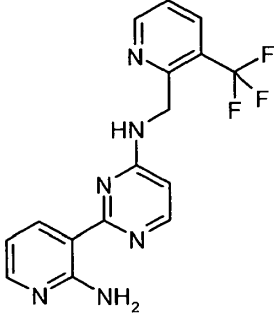
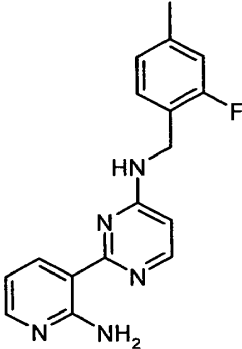
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|---|--|-------------------------|-------------------------------|--|
| 88 |  | N-[3-({[2-(2-Aminopiridin-3-il)pirimidin-4-il]amino)metil]piridin-2-il]-N-metilmetanosulfonamida | D | | 96%, RT: 2.23 min 386 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.91 (d, J = 7.2, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.6, 1H), 8.25 (d, J = 5.8, 1H), 8.17 (d, J = 5.4, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.5, 1H), 7.43 (dd, J = 7.4, 4.9, 1H), 6.97 (t, J = 6.9, 1H), 6.74 (d, J = 6.2, 1H), 4.81 (d, J = 5.5, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.17 (s, 3H) |
| 89 |  | 2-Piridin-3-il-N-[2-(trifluorometil)bencil]pirimidin-4-amina | B | D | 99%, RT: 3.25 min 331 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.38 (d, J = 1.6, 1H), 8.91 (d, J = 5.1, 1H), 8.84 (d, J = 8.0, 1H), 8.31 (d, J = 6.8, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 5.3, 1H), 7.79 (d, J = 7.8, 1H), 7.68 (t, J = 7.6, 1H), 7.65 (d, J = 7.0, 1H), 7.52 (t, J = 7.3, 1H), 6.96 (d, J = 6.8, 1H), 4.97 (d, J = 5.3, 2H) |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|---|---|-------------------------|-------------------------------|--|
| 90 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[3-(metilsulfonyl)encil]pirimidin-4-amina | C | | 99%, RT: 2.22 min 356 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.6, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (dt, J = 7.2, 1.7, 1H), 7.67 (d, J = 7.7, 1H), 7.63 (t, J = 7.4, 1H), 6.55 (d, J = 5.8, 1H), 4.62 (d, J = 5.3, 2H), 3.21 (s, 3H) |
| 91 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[2-(dimetilamino)encil]pirimidin-4-amina | C | | 97%, RT: 1.88 min 321 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.99 (d, J = 6.8, 1H), 8.25 (t, J = 6.4, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 4H), 7.05 (t, J = 6.6, 1H), 6.82 (d, J = 6.4, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.18 (s, 6H) |
| 92 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(4-metilencil)pirimidin-4-amina | D | | 99.6%, RT: 2.88 min 292 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.97 (d, J = 7.0, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.1, 2H), 7.27 (d, J = 8.0, 2H), 7.15 (d, J = 7.7, 2H), 7.05 (t, J = 6.8, 1H), 6.68 (d, J = 6.2, 1H), 4.60 (d, J = 5.0, 2H), 2.27 (s, 3H) |

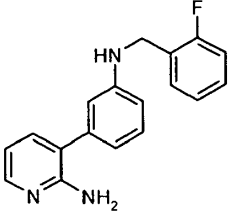
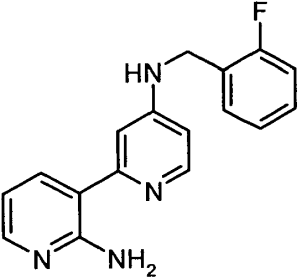
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|---|---|-------------------------|-------------------------------|---|
| 93 |  | N-(2-Fluorobencil)-2-piridin-3-ilpirimidin-4-amina | B | | 96%, RT: 2.68 min 281 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.94 (dd, J = 5.1, 1.3, 1H), 8.91 (d, J = 7.8, 1H), 8.27 (d, J = 6.8, 1H), 7.88 (dd, J = 7.5, 5.1, 1H), 7.51 (t, J = 7.2, 1H), 7.37 (td, J = 7.4, 1.6, 1H), 7.24 (dd, J = 9.8, 8.8, 2H), 7.19 (dd, J = 7.5, 1.1, 1H), 6.88 (dd, J = 6.8, 2.7, 1H), 4.84 (d, J = 5.5, 2H) |
| 94 |  | 2-(6-Aminopiridin-3-il)-N-[2-(trifluorometil)bencil]pirimidin-4-amina | C | | 97%, RT: 2.77 min 346 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.6, 1H), 8.51 (dd, J = 9.4, 1.8, 1H), 8.20 (d, J = 6.8, 1H), 7.79 (d, J = 7.8, 1H), 7.68 (t, J = 7.4, 1H), 7.63 (d, J = 7.5, 1H), 7.53 (t, J = 7.6, 1H), 7.02 (d, J = 9.3, 1H), 6.83 (d, J = 6.8, 1H), 4.94 (d, J = 5.0, 2H) |

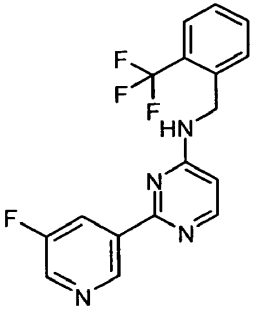
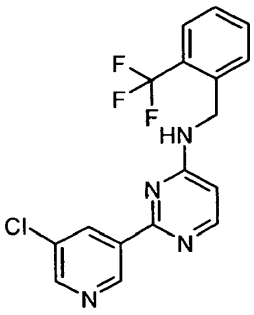
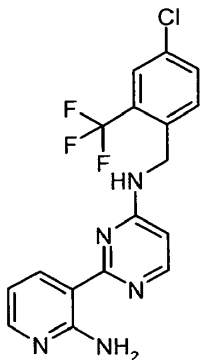
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|--|---|-------------------------|-------------------------------|---|
| 95 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(3-metilbencil)pirimidin-4-amina | D | | 99.2%, RT: 2.90 min 292 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.97 (d, J = 7.4, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.2, 2H), 7.34 - 7.13 (m, 3H), 7.13-6.98 (m, 2H), 6.69 (d, J = 6.2, 1H), 4.61 (d, J = 5.2, 2H), 2.29 (s, 3H) |
| 96 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidin-4-amina | D | | 99.6%, RT: 3.49 min 346 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.3, 1H), 8.24 (d, J = 6.2, 1H), 8.19 (d, J = 5.6, 1H), 7.72 (d, J = 8.1, 2H), 7.61 (d, J = 8.1, 2H), 7.02 (t, J = 6.7, 1H), 6.73 (d, J = 6.1, 1H), 4.76 (d, J = 5.0, 2H) |

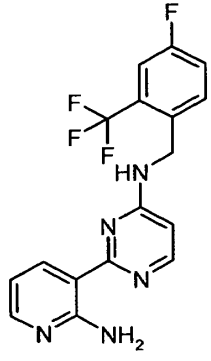
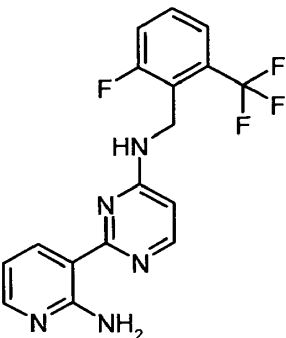
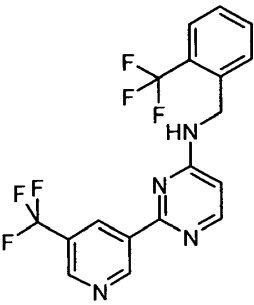
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|----|---|---|-------------------------|-------------------------------|---|
| 97 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-4-amina | D | | 98%, RT: 2.61 min 308 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.98 (d, J = 7.5, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3, 1H), 8.20 (d, J = 6.2, 1H), 7.31 (d, J = 8.5, 2H), 7.06 (dd, J = 7.4, 6.4, 1H), 6.91 (d, J = 8.4, 2H), 6.68 (d, J = 6.2, 1H), 4.58 (d, J = 5.0, 2H), 3.72 (s, 3H) |
| 98 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(2,4-difluorobencil)pirimidin-4-amina | B | D | 98%, RT: 2.91 min 314 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.97 (d, J = 7.2, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.9, 2H), 7.51 (dd, J = 15.4, 8.5, 1H), 7.28 (t, J = 8.9, 1H), 7.09 (d, J = 9.3, 1H), 7.06 (dd, J = 7.6, 6.3, 1H), 6.70 (d, J = 6.1, 1H), 4.66 (d, J = 4.7, 2H) |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 99 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[4-(metilsulfonyl)encil]pirimidin-4-amina | D | | 98%, RT: 2.22 min 356 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.94 (d, J = 7.3, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.0, 1H), 8.18 (d, J = 5.8, 1H), 7.90 (d, J = 8.0, 2H), 7.64 (d, J = 8.3, 2H), 7.02 (t, J = 6.7, 1H), 6.71 (d, J = 6.0, 1H), 4.77 (d, J = 5.1, 2H), 3.19 (s, 3H) |
| 100 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]pirimidin-4-amina | C | | 98%, RT: 2.71 min 347 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 2H), 8.42 - 8.00 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 6.7, 5.1, 1H), 7.02 (t, J = 6.8, 1H), 6.82 (d, J = 6.2, 1H), 4.95 (s, 2H) |
| 101 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(2-fluoro-4-metilencil)pirimidin-4-amina | C | | 99.9%, RT: 3.11 min 310 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.02 (d, J = 7.2, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (t, J = 6.6, 2H), 7.31 (t, J = 8.0, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.9, 1H), 6.64 (d, J = 6.2, 1H), 4.63 (d, J = 5.0, 2H), 2.29 (s, 3H) |

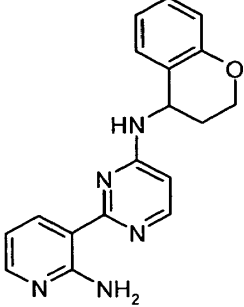
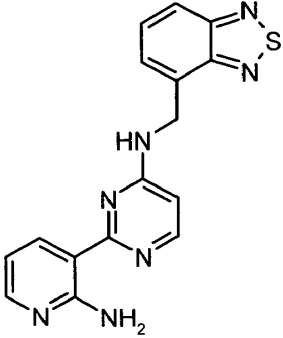
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|------------|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 102 | | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[5-fluoro-2-(trifluorometil)encil]pirimidin-4-amina | C | | 97%, RT: 3.58 min 364 [M + H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.46 (t, J = 5.4, 1H), 8.00 (d, J = 5.7, 1H), 7.84 (dd, J = 9.1, 5.5, 1H), 7.46-7.26 (m, 2H), 6.62 (d, J = 5.7, 1H), 4.68 (d, J = 4.6, 2H) |
| 103 | | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}pirimidin-4-amina | C | | 99.9%, RT: 2.70 min 347 [M + H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.7, 1H), 8.79 (d, J = 4.8, 1H), 8.27 (d, J = 6.0, 1H), 8.19 (d, J = 5.4, 1H), 7.81 (d, J = 5.0, 1H), 7.02 (t, J = 6.8, 1H), 6.76 (d, J = 6.1, 1H), 4.87 (d, J = 4.0, 2H) |
| 104 | | 3-(3-{[2-(Trifluorometil)encil]amino}fenil)piridin-2-amina | D | | 98%, RT: 4.14 min 344 [M + H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 7.95 (dd, J = 6.2, 1.7, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.63 (d, J = 4.0, 2H), 7.55-7.37 (m, 3H), 7.22 (t, J = 8.0, 1H), 6.93 (dd, J = 7.3, 6.3, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 - 6.54 (m, 3H), 4.48 (s, 2H) |

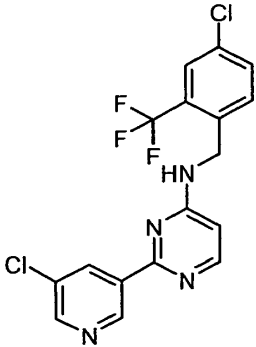
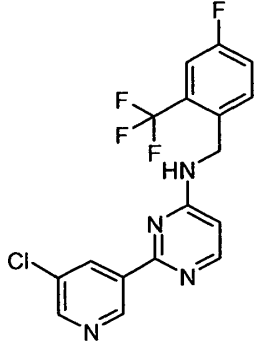
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|---|-------------------------|-------------------------------|--|
| 105 |  | 3-{3-[(2-Fluorobencil)amino]fenil}piridin-2-amina | D | | 96%, RT: 3.42 min 294 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 6.2, 1.3, 1H), 7.79 (dd, J = 7.3, 1.5, 3H), 7.49 (t, J = 7.7, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 7.2, 6.4, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.1, 1H), 4.39 (s, 2H) |
| 106 |  | N4-(2-Fluorobencil)-2,3'-bipiridin-2',4-diamina | D | | 98%, RT: 2.27 min 295 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 6.1, 1.6, 1H), 8.06 (dd, J = 7.4, 1.4, 1H), 7.48 (t, J = 7.3, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6.2, 1H), 7.01 (d, J = 6.2, 1H), 4.62 (s, 2H) |

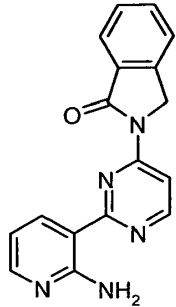
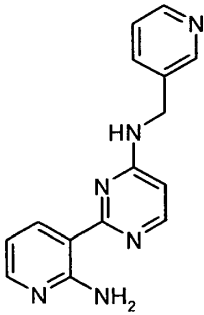
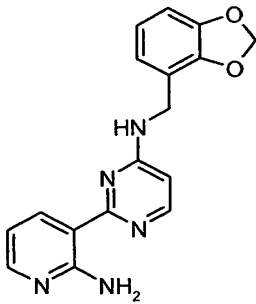
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|---|-------------------------|-------------------------------|---|
| 107 |  | 2-(5-Fluoropiridin-3-il)-N-[2-(trifluorometil)encil]pirimidi n-4-amina | B | D | 96%, RT: 3.77 min 349 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.8, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.4, 1H), 7.79 (d, J = 8.0, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.3, 1H), 6.98 (d, J = 6.8, 1H), 4.97 (d, J = 4.4, 2H) |
| 108 |  | 2-(5-Cloropiridin-3-il)-N-[2-(trifluorometil)encil]pirimidi n-4-amina | A | C | 99.4%, RT: 3.92 min 365 [M + H] ⁺ (35Cl) 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.8, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.4, 1H), 7.79 (d, J = 8.0, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.3, 1H), 6.98 (d, J = 6.8, 1H), 4.97 (d, J = 4.4, 2H) |
| 109 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[4-cloro-2-(trifluorometil)encil]pirimidi n-4-amina | B | | 99.1%, RT: 3.89 min 380 [M + H] ⁺ (35Cl) 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0, 1H), 7.58 (d, J = 8.4, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.79 (s, 2H) |

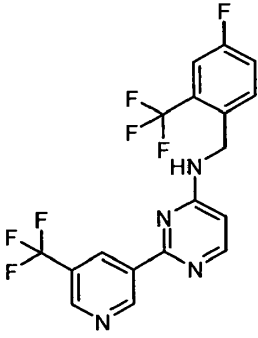
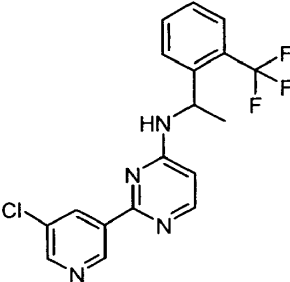
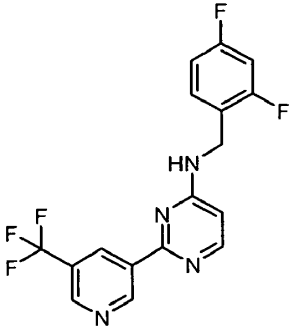
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|--|-------------------------|-------------------------------|--|
| 110 |  | 2-(2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]pirimidi n-4-amina | A | C | 99.4%, RT: 3.59 min 364 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.4, 1H), 7.01 (t, J = 6.6, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.80 (s, 2H) |
| 111 |  | 2-(2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil]pirimidi n-4-amina | C | | 99.7%, RT: 3.41 min 364 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.07 (d, J = 7.3, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.79-7.58 (m, 3H), 7.08 (t, J = 7.2, 1H), 6.62 (d, J = 6.0, 1H), 4.79 (s, 2H) |
| 112 |  | N-[2-(Trifluorometil)benzil]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-amina | A | C | 98.7%, RT: 4.30 min 399 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.1, 1H), 7.77 (d, J = 7.8, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.5, 1H), 6.91 (d, J = 6.3, 1H) |

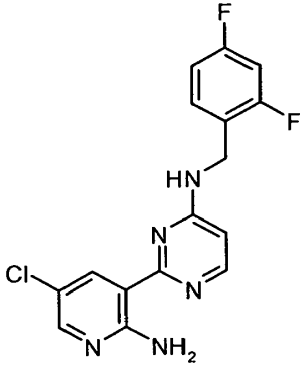
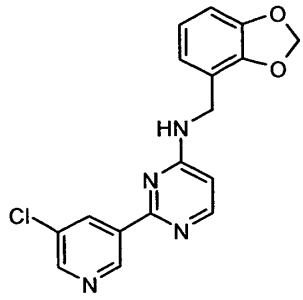
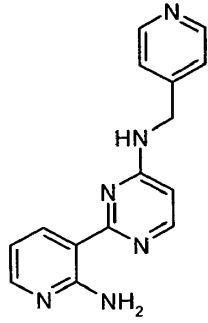
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|------------|--|-------------------------|-------------------------------|--|
| 113 | | N4-[2-(trifluorometil)bencil]- 2,3'-bipiridin-2',4-diamina | C | | 95%, RT: 2.79 min 345 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.7, 1H), 8.07 (d, J = 6.7, 1H), 7.81 (d, J = 7.9, 1H), 7.71 (t, J = 7.5, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.26 - 6.79 (m, 3H), 4.73 (d, J = 4.6, 2H) |
| 114 | | 2-(5-Chloropiridin-3-il)-N- (2,4-difluorobencil)pirimidin- 4-amina | A | B | 92%, RT: 3.65 min 333 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.4, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (t, J = 9.8, 1H), 7.09 (t, J = 8.5, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.80 (s, 2H) |
| 115 | | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-{1- [2- (trifluorometil)fenil]etil}pirimi din-4-amina | B | D | 98.5%, RT: 3.80 min 360 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 - 7.58 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 1.52 (d, J = 5.7, 3H) |

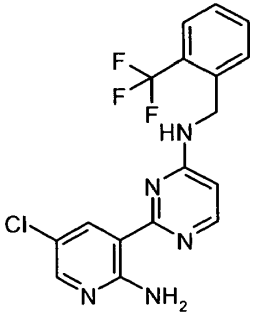
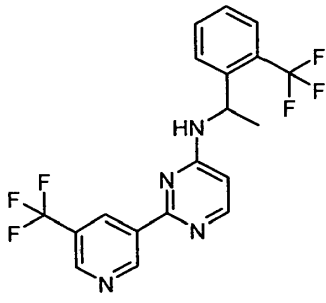
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|---|-------------------------|-------------------------------|---|
| 116 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)pirimidin-4-amina | D | | 98%, RT: 3.01 min 320 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.09 (d, J = 6.8, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.8, 1H), 8.20 (d, J = 5.0, 1H), 7.31-7.15 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 7.5, 6.3, 1H), 6.89 (t, J = 7.2, 1H), 6.84 (d, J = 8.2, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 2.20 (br s, 1H), 2.08 (br s, 1H) |
| 117 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(2,1,3-benzotriazol-4-ilmetil)pirimidin-4-amina | B | | 83%, RT: 2.75 min 336 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (d, J = 6.6, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.16 (s, 2H) |

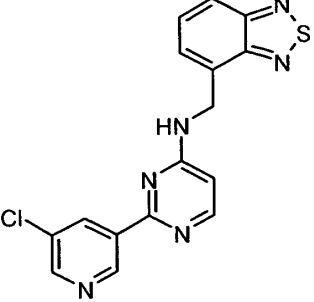
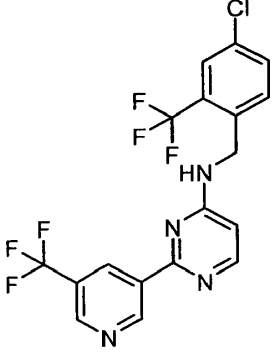
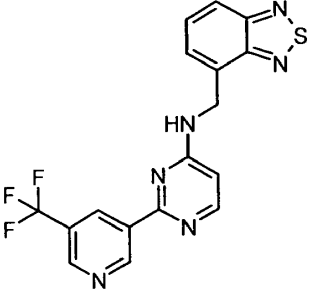
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 118 |  | 2-(5-Cloropiridin -3-il)-N-[4-cloro-2-(trifluorometil)benzil]pirimidin-4-amina | A | C | 95%, RT: 4.41 min 401 [M + H] ⁺ (35Cl + 37Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.7, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.1, 1H), 7.84 (d, J = 1.7, 1H), 7.75 (d, J = 8.5, 1H), 7.62 (d, J = 8.5, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.89 (s, 2H) |
| 119 |  | 2-(5-Cloropiridin-3-il)-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]pirimidin-4-amina | A | C | 99.1%, RT: 4.18 min 383 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.32 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.55 (td, J = 8.2, 2.0, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.90 (s, 2H) |

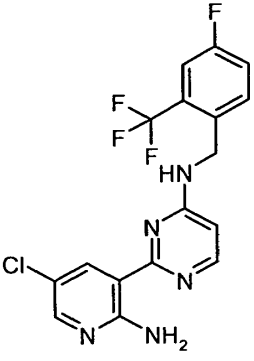
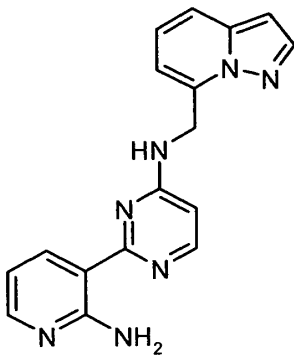
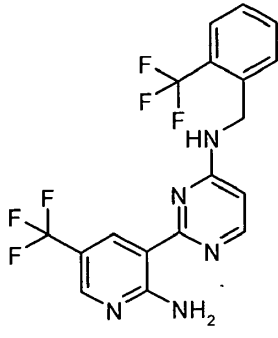
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 120 |  | 2-[2-(2-Aminopiridin-3-il)pirimidin-4-il]isoindolin-1-ona | D | | 98.5%, RT: 3.18 min 304 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.22 (dd, J = 7.7, 1.6, 1H), 8.90 (d, J = 5.9, 1H), 8.39 (d, J = 5.9, 1H), 8.30 (dd, J = 6.1, 1.6, 1H), 7.89 (d, J = 7.6, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.3, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 6.2, 1H), 5.26 (s, 2H) |
| 121 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina | D | | 96%, RT: 1.50 min 279 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.98 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.0, 1H), 8.55 (d, J = 7.1, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.6, 1H), 8.02 (dd, J = 7.6, 5.8, 1H), 7.02 (t, J = 6.7, 1H), 6.74 (d, J = 6.1, 1H), 4.87 (s, 2H) |
| 122 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)pirimidin-4-amina | B | | 94%, RT: 2.44 min 322 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.03 (d, J = 7.4, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.06 (t, J = 6.8, 1H), 6.94 - 6.76 (m, 3H), 6.65 (d, J = 5.9, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.59 (s, 2H) |

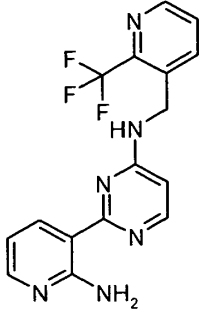
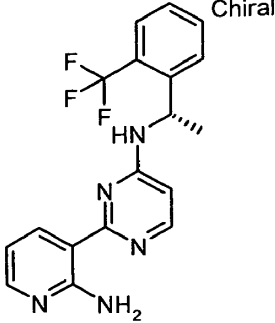
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|---|-------------------------|-------------------------------|--|
| 123 |  | N-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)benzil]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-amina | A | C | 91%, RT: 4.23 min 417[M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.57 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.3, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (td, J = 9.0, 2.3, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.88 (s, 2H) |
| 124 |  | 2-(5-Cloropiridin -3-il)-N-[1-(2-(trifluorometil)fenil)etil]pirimidin-4-amina | A | C | 95%, RT: 4.06 min 379 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.1, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.7, 1H), 7.45 (t, J = 7.4, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 1.52 (d, J = 6.7, 3H) |
| 125 |  | N-(2,4-Difluorobencil)-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-amina | A | C | 97%, RT: 3.88 min 367 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.7, 1H), 7.56 (d, J = 7.3, 1H), 7.28 (t, J = 9.8, 1H), 7.09 (t, J = 8.0, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.81 (s, 2H) |

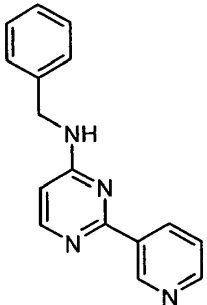
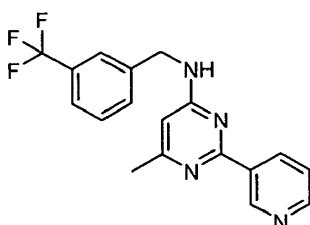
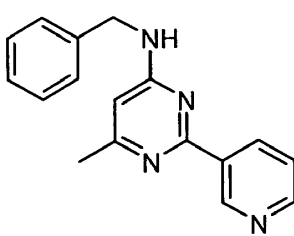
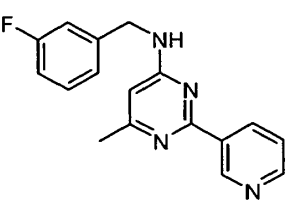
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|---|-------------------------|-------------------------------|--|
| 126 |  | 2-(2-Amino-5-cloropiridin-3-il)-N-(2,4-difluorobencil)pirimidin-4-amina | A | C | 98%, RT: 3.58 min 348 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.2, 1H), 7.49 (d, J = 7.5, 1H), 7.28 (t, J = 9.9, 1H), 7.09 (t, J = 8.0, 1H), 6.69 (d, J = 6.0, 1H), 4.66 (s, 2H) |
| 127 |  | N-(1,3-Benzodioxol-4-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)pirimidin-4-amina | A | D | 98%, RT: 3.37 min 341 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.2, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.0, 1H), 6.95 (d, J = 7.2, 1H), 6.91 (d, J = 7.5, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.75 (d, J = 5.4, 2H) |
| 128 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-amina | D | | 97%, RT: 1.51 min 279 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.90 - 8.74 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.1, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.95 (s, 2H) |

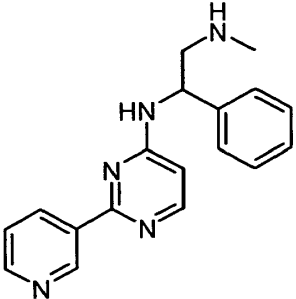
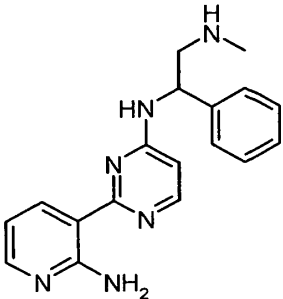
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|---|-------------------------|-------------------------------|---|
| 129 |  | 2-(2-Amino-5-cloropiridin-3-il)-N-[2-(trifluorometil)benzil]pirimidin-4-amina | A | C | 97%, RT: 3.95 min 380 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.0, 2H), 7.78 (d, J = 7.6, 1H), 7.66 (t, J = 7.5, 1H), 7.58 (d, J = 7.5, 1H), 7.50 (t, J = 7.3, 1H), 6.79 (d, J = 5.4, 1H), 4.83 (d, J = 4.4, 2H) |
| 130 |  | N-[1-[2-(Trifluorometil)fenil]etil]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-amina | A | D | 97%, RT: 4.33 min 413 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.5, 1H), 7.77 (d, J = 7.9, 1H), 7.73 (d, J = 7.8, 1H), 7.68 (t, J = 7.4, 1H), 7.46 (t, J = 7.5, 1H), 6.93 (d, J = 6.3, 1H), 5.73-5.45 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8, 3H) |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|--|-------------------------|-------------------------------|--|
| 131 |  | N-(2,1,3-Benzotiazol-4-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)pirimidin-4-amina | A | D | 94%, RT: 3.30 min 355 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.5, 1H), 8.05 (d, J = 8.4, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 6.89 (d, J = 6.3, 1H), 5.29 (s, 2H) |
| 132 |  | N-[4-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-amina | A | C | 84%, RT: 4.61 min 433 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.4, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0, 1H), 7.63 (d, J = 8.4, 1H), 6.95 (d, J = 6.5, 1H), 4.91 (d, J = 4.5, 2H) |
| 133 |  | N-(2,1,3-Benzotiazol-4-ilmetil)-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-amina | A | | 98%, RT: 3.64 min 389 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.8, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 2H), 6.95 (d, J = 6.1, 1H), 5.30 (d, J = 5.0, 2H) |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 134 |  | 2-(2-Amino-5-cloropiridin-3-il)-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)encil]pirimidi n-4-amina | A | C | 96%, RT: 4.10 min 398 [M + H] ⁺ (35Cl). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.67 (d, J = 7.5, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.3, 1H), 6.78 (d, J = 4.2, 1H), 4.79 (s, 2H) |
| 135 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilmetil)pirimidin-4-amina | D | | 91%, RT: 2.57 min 318 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.26 (d, J = 6.0, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.1, 1H), 7.22 (t, J = 7.5, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 6.2, 3.6, 1H), 6.78 (t, J = 6.8, 1H), 6.73 (d, J = 1.4, 1H), 5.15 (s, 2H) |
| 136 |  | 2-[2-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[2-(trifluorometil)encil]pirimidi n-4-amina | A | | 99.6%, RT: 4.30 min 414 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.8, 1H), 7.76 (d, J = 7.8, 1H), 7.63 (t, J = 7.7, 1H), 7.56 (d, J = 6.7, 1H), 7.48 (t, J = 7.2, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.83 (s, 2H) |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|--|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 137 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N- {{[2-(trifluorometil)piridin-3- il]metil]pirimidin-4-amina | C | | 98.6%, RT: 2.65 min 347 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1, 1H), 8.17 (d, J = 4.5, 1H), 8.04 (d, J = 7.9, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.99 (t, J = 6.9, 1H), 6.77 (d, J = 5.2, 1H), 4.86 (s, 2H) |
| 138 |  | 2-(2-Aminopiridin-3-il)-N- {{(1S)-1-[2- (trifluorometil)fenil]etil]pirimi din-4-amina | C | | 97.8%, RT: 3.63 min 360 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.88 (d, J = 7.2, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2, 1H), 8.16 (d, J = 4.9, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.7, 1H), 7.58 (s, 2H), 6.97 (t, J = 6.5, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 1.53 (d, J = 6.6, 3H) |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|--|-------------------------|-------------------------------|---|
| 139 |  | N-Bencil-2-piridin-3-ilpirimidin-4-amina | D | | 90%, RT: 263 [M + H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.46 (d, J = 1.4, 1H), 8.91 (dd, J = 5.0, 1.3, 1H), 8.83 (d, J = 8.3, 1H), 8.26 (d, J = 6.9, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 5.2, 1H), 7.42 (d, J = 7.3, 2H), 7.37 (t, J = 7.5, 2H), 7.29 (t, J = 7.1, 1H), 6.85 (d, J = 6.9, 1H), 4.81 (d, J = 5.6, 2H) |
| 140 |  | 6-Metil-2-piridin-3-il-N-[3-(trifluorometil)bencil]pirimidin-4-amina | D | | 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.4, 1H), 9.04 (d, J = 7.2, 1H), 8.98 (d, J = 5.0, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 5.3, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.3, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.89 (d, J = 5.5, 2H), 2.53 (s, 3H) |
| 141 |  | N-Bencil-6-metil-2-piridin-3-ilpirimidin-4-amina | D | | 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 5.0, 1.2, 1H), 8.85 (d, J = 7.7, 1H), 7.83 (dd, J = 7.6, 5.3, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.28 (t, J = 7.2, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.79 (d, J = 5.4, 2H), 2.50 (s, 3H) |
| 142 |  | N-(3-Fluorobencil)-6-metil-2-piridin-3-ilpirimidin-4-amina | D | | 1H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.08 - 8.83 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.7, 5.5, 1H), 7.40 (dd, J = 14.2, 8.0, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.3, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.82 (d, J = 5.6, 2H), 2.52 (s, 3H) |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|---|-------------------------|-------------------------------|--|
| 143 |  | N2-Metil-1-fenil-N1-(2-piridin-3-ilpirimidin-4-il)etano-1,2-diamina | D | | 99.3%, RT: 2.05 min 306 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.54 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.98 (d, J = 6.0, 1H), 8.91 (d, J = 4.7, 1H), 8.31 (d, J = 6.3, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3, 2H), 7.41 (td, J = 7.6, 1.8, 2H), 7.33 (dd, J = 7.8, 6.0, 1H), 6.86 (d, J = 6.2, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.47 (d, J = 9.8, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.61 (d, J = 1.6, 3H) |
| 144 |  | N1-[2-(2-Aminopiridin-3-il)pirimidin-4-il]-N2-metil-1-feniletano -1,2-diamina | D | | 99.3%, RT: 2.31 min 321 [M + H] ⁺ . 1H RMN (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.35 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 9.06 (d, J = 7.2, 1H), 9.04 - 8.97 (m, 1H), 8.27 (d, J = 5.3, 1H), 8.19 (d, J = 5.1, 1H), 7.52 (d, J = 7.7, 2H), 7.39 (t, J = 7.5, 2H), 7.31 (t, J = 6.9, 1H), 7.04 (t, J = 6.9, 1H), 6.72 (d, J = 5.7, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.40 (d, J = 9.6, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.59 (s, 3H) |

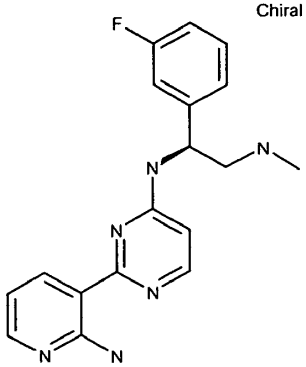
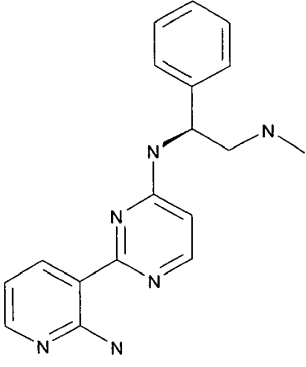
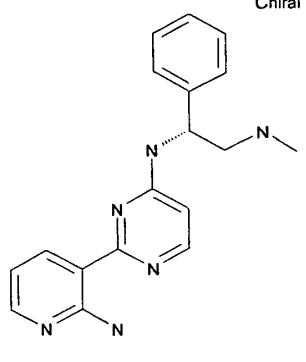
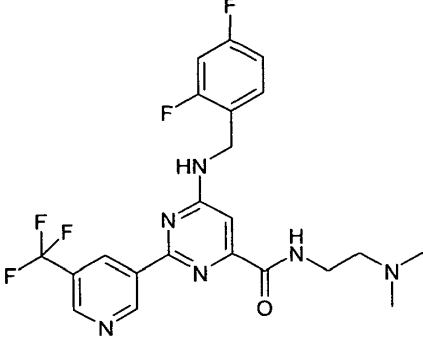
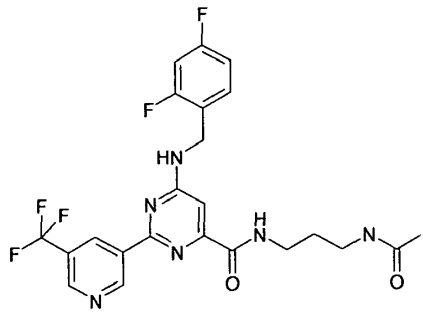
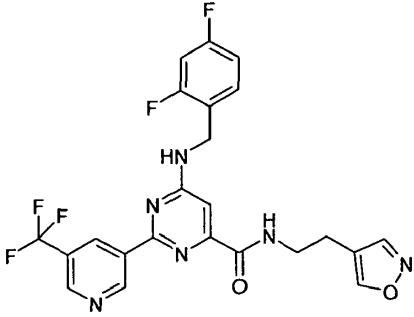
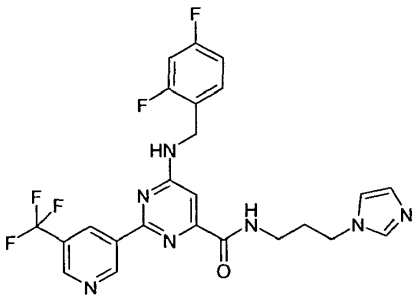
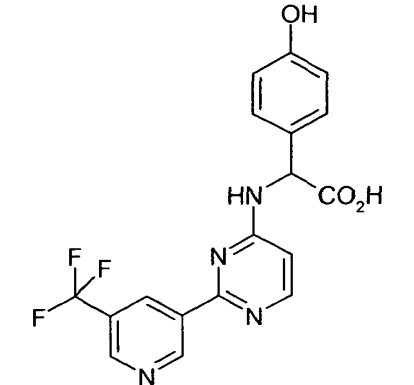
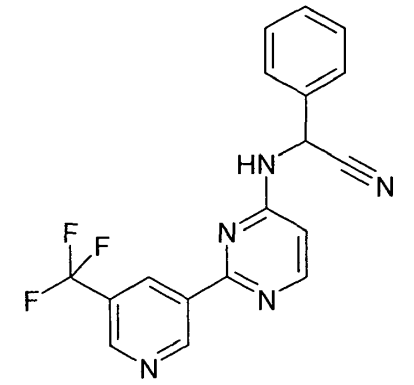
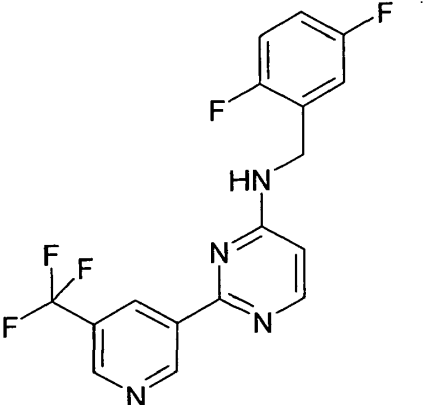
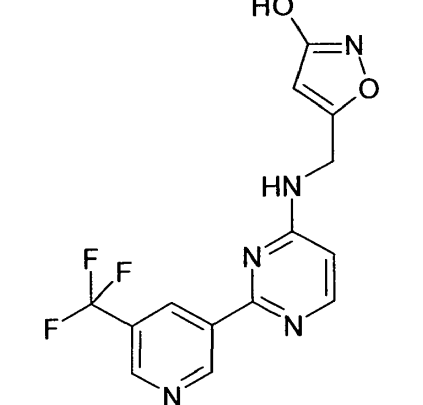
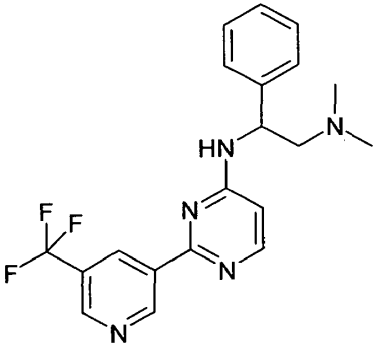
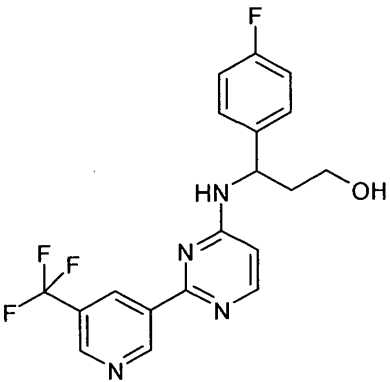
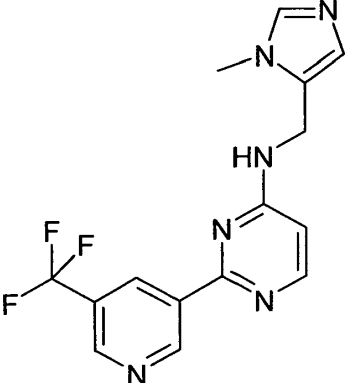
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC ₅₀ | HT- 29 IC ₅₀ | Pureza tiempo de retención Masa encontrada |
|-----|---|---|-------------------------|-------------------------------|--|
| 145 |  | (S)-N1-[2-(2-Amino-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-1-(3-fluorofenil)-N2-metil-etano-1,2-diamina | D | | 1H RMN (300 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.2, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.86 (d, J = 4.7, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.90 (t, J = 4.1, 1H), 6.17 (bs, 1H), 5.16 (bs, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.29 (s, 3H) |
| 146 |  | (S)-N1-[2-(2-Amino-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-N2-metil-1-feniletano-1,2-diamina | D | | |
| 147 |  | (R)-N1-[2-(2-Amino-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-N2-metil-1-feniletano-1,2-diamina | D | | |

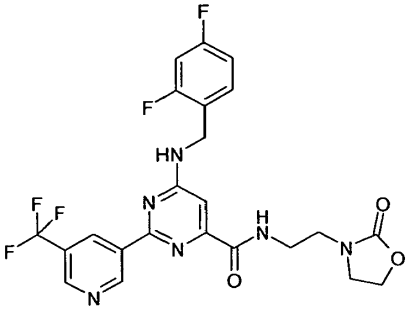
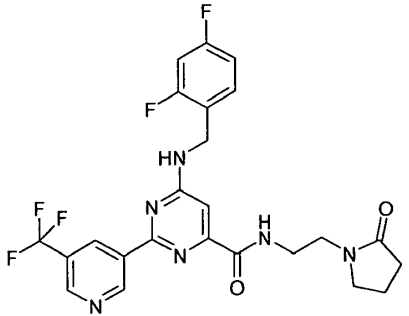
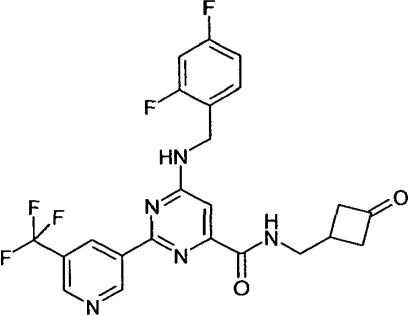
Tabla 4

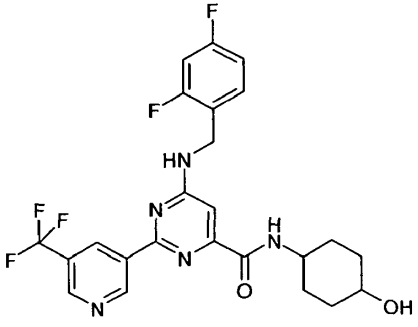
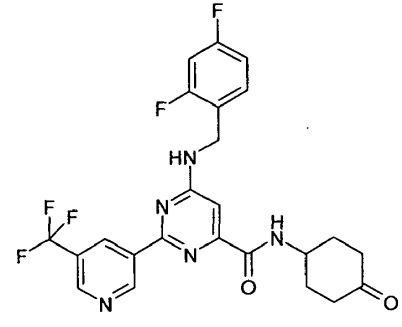
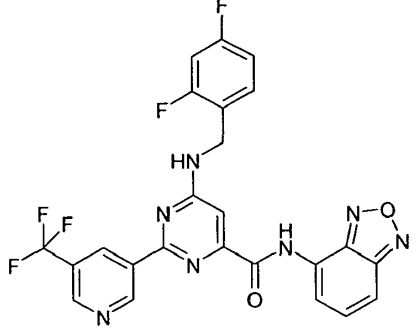
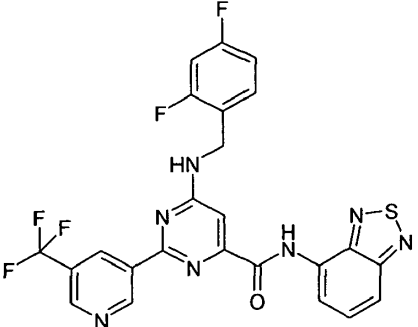
| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|--|
| 148 |  | <p>6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-(2-dimetilaminoetil)-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida</p> <p>FAK: A HT-29: B</p> <p>HPLC Tiempo de retención [min]: 3.8 HPLC: (Método A) RT4.22 min, 93.1 % (Max), 95.3 % (254 nm).</p> <p>LCMS Masa encontrada [M + H]⁺: 367 LCMS: (Método A) 481.0 (M+H), RT. 4.2 min, 97.2 % (Max), 97.2 % (254 nm)</p> <p>1HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.01-8.96 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 6H).</p> |
| 149 |  | <p>N-(3-acetamidopropil)-6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida</p> |

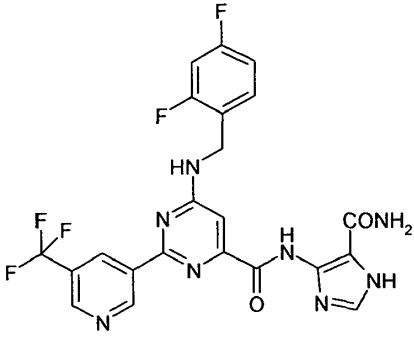
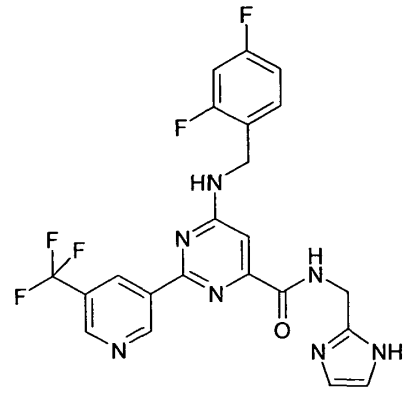
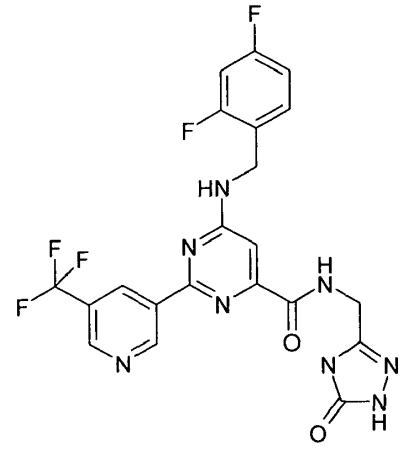
| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 150 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-(2-isoxazol-4-ilet)-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 151 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-(3-imidazol-1-ilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 152 |  | Ácido 2-(4-hidroxifenil)-2-[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]acético |
| 153 |  | 2-fenil-2-[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]acetonitrilo |

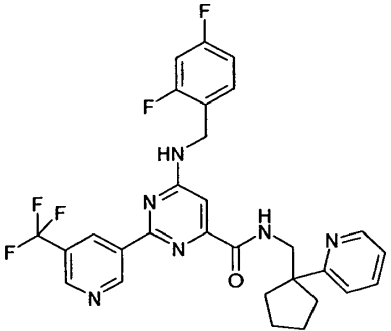
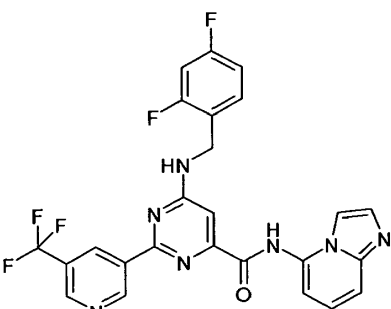
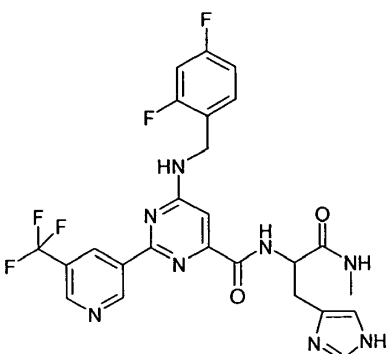
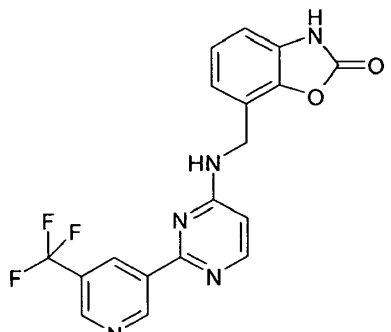
| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 154 |  | <p>N-[(2,5-difluorofenil)metil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-amina</p> <p>IC50 FAK: B IC50 HT-29: C</p> <p>HPLC Tiempo de retención [min]: 3.8 HPLC: (Método A) RT 3.78 min, 99.4% (Max), 99.1 % (254 nm).</p> <p>LCMS Masa encontrada [M + H]⁺: 367 LCMS: (Método A) 367.0 (M+H), RT. 3.76 min, 98.4 % (Max), 99.0 % (254 nm).</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H).</p> |
| 155 |  | <p>N-[(3-fluoroisoxazol-5-il)metil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-amina</p> |

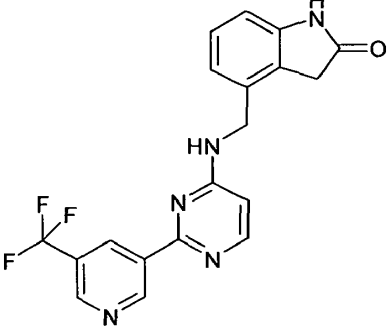
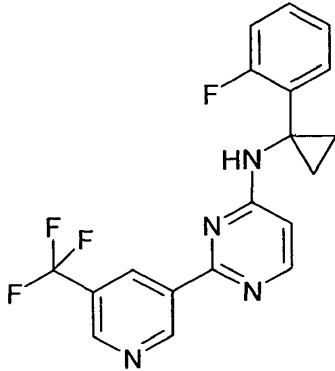
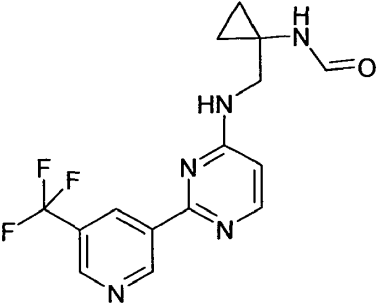
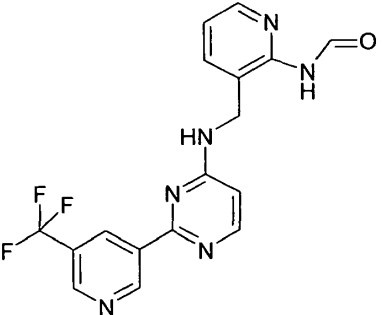
| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 156 |  | N',N'-dimetil-1-fenil-N-[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina |
| 157 |  | 2-(4-fluorofenil)-2-[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]etanol |
| 158 |  | N-[(3-metilimidazol-4-il)metil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-amina |

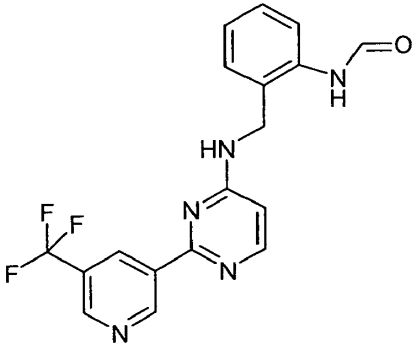
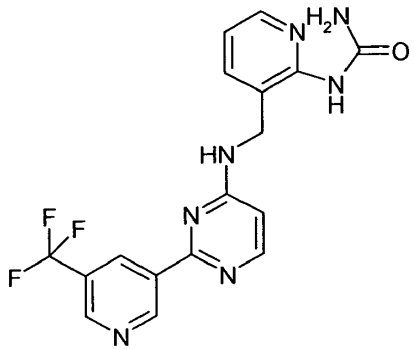
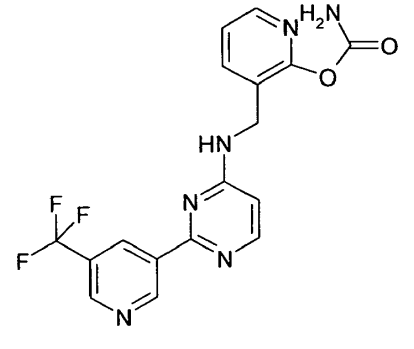
| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 159 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-[2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 160 |  | <p>6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida</p> <p>IC50 FAK: A IC50 HT-29: B</p> <p>HPLC Tiempo de retención [min]: 4.8 HPLC: (Método A) RT 4.75 min, 96.2 % (Max), 97.0 % (254 nm).</p> <p>LCMS Masa encontrada [M + H]⁺: 521 LCMS: (Método A) 521.0 (M+H), RT. 4.51 min, 96.4 % (Max), 97.3 % (254 nm).</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.9 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.5 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.06-7.05 (m, 1H), 4.7 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.43-3.69 (m, 6H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H).</p> |
| 161 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-[(3-oxociclobutil)metil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |

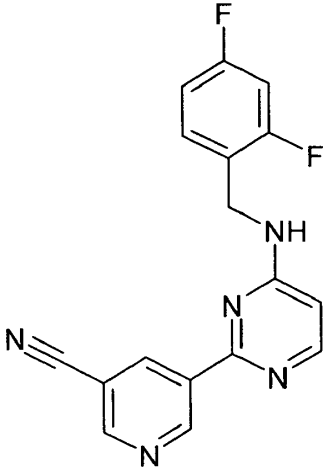
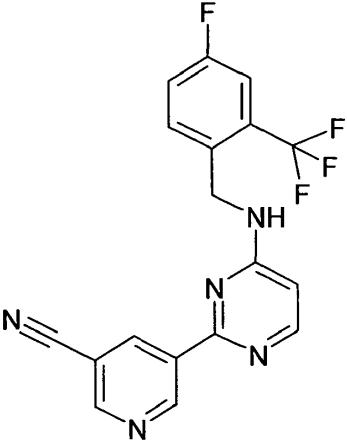
| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 162 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-(4-hidroxiciclohexil)-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 163 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-(4-oxociclohexil)-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 164 |  | N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 165 |  | N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |

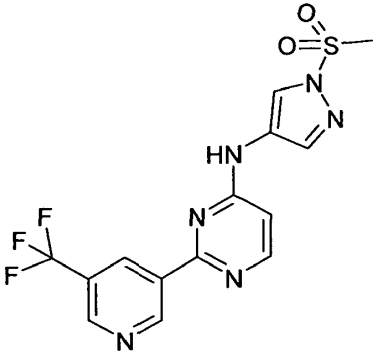
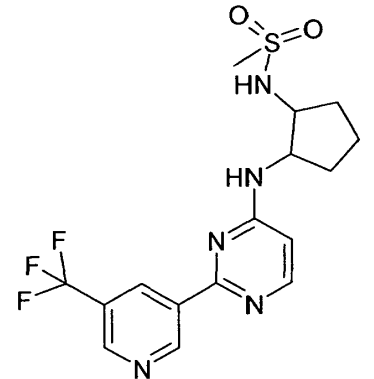
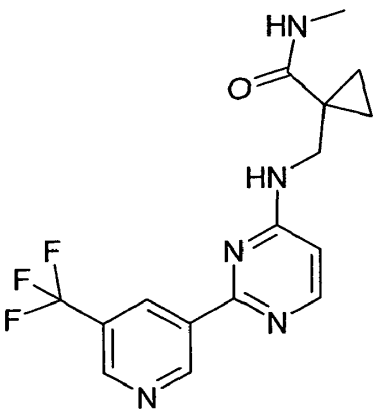
| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 166 |  | N-(5-carbamoyl-1H-imidazol-4-yl)-6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 167 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 168 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-[(5-oxo-1,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |

| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|--|
| 169 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-[[1-(3-piridil)ciclopentil]metil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 170 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-imidazo[1,2-a]piridin-5-il-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 171 |  | 6-[(2,4-difluorofenil)metilamino]-N-[1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-(metilamino)-2-oxoetil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carboxamida |
| 172 |  | 7-[[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]metil]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona |

| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 173 |  <p>The structure shows a central pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl group and at the 4-position with a methyleneamino group (-NH-CH₂-). This methyleneamino group is further connected to the 2-position of an indolin-2-one ring system.</p> | 4-[[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]metil]indolin-2-ona |
| 174 |  <p>The structure features a central pyrimidine ring with a 5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl group at the 2-position and a methyleneamino group (-NH-CH₂-) at the 4-position. The methyleneamino group is attached to the 1-position of a cyclopropyl ring, which is in turn substituted with a 2-fluorophenyl group.</p> | N-[1-(2-fluorofenil)ciclopropil]-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-amina |
| 175 |  <p>The structure consists of a central pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl group and at the 4-position with a methyleneamino group (-NH-CH₂-). This methyleneamino group is connected to the 1-position of a cyclopropyl ring, which is further substituted with a formamido group (-NH-CHO).</p> | N-[1-[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]ciclopropil]formamida |
| 176 |  <p>The structure shows a central pyrimidine ring with a 5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl group at the 2-position and a methyleneamino group (-NH-CH₂-) at the 4-position. The methyleneamino group is attached to the 3-position of a second pyridine ring, which also has a formamido group (-NH-CHO) at the 2-position.</p> | N-[3-[[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]metil]-2-piridil]formamida |

| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 177 |  | N-[2-[[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]formamida |
| 178 |  | [3-[[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]metil]-2-piridil]urea |
| 179 |  | [3-[[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]metil]-2-piridil]carbamato |

| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 180 |  | <p>5-[4-[(2,4-difluorofenil)metilamino]pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo</p> <p>IC50 FAK: B</p> <p>HPLC Tiempo de retención [min]: 3.2</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.20 min, 99.6% (Max), 99.9 % (254 nm).</p> <p>LCMS Masa encontrada [M + H]⁺: 324.3</p> <p>LCMS: (Método A) 324.0 (M+H), RT. 3.21 min, 99.4 % (Max), 99.8 % (254 nm).</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H).</p> |
| 181 |  | <p>5-[4-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metilamino]pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo</p> |

| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|--|
| 182 |  | <p>N-(1-metilsulfonylpirazol-4-il)-2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-amina</p> <p>IC50 FAK: B</p> <p>HPLC Tiempo de retención [min]: 3.4</p> <p>LCMS Masa encontrada [M + H]⁺: 385</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.51 (s, 3H).</p> |
| 183 |  | <p>N-[2-[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metanosulfonamida</p> |
| 184 |  | <p>N-metil-1-[[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]metil]ciclopropanocarboxamida</p> |

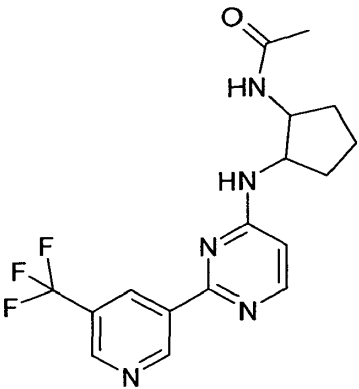
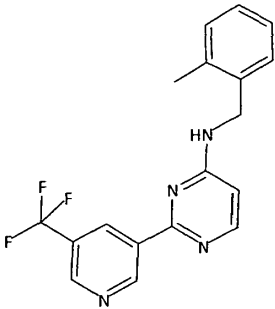
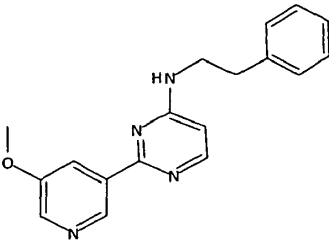
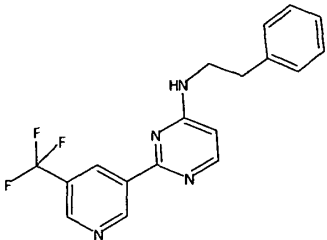
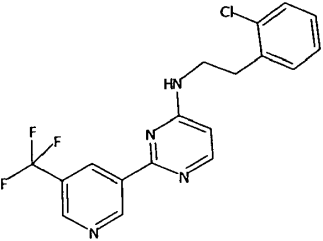
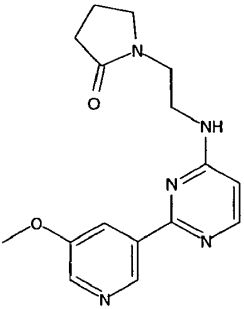
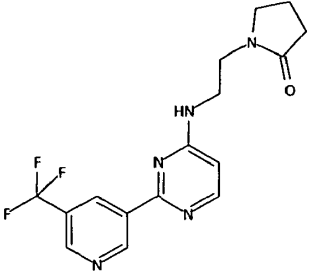
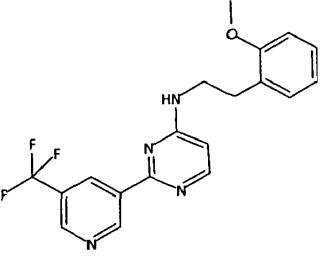
| | Estructura | Nombre químico |
|-----|---|---|
| 185 |  | N-[2-[[2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]acetamida |

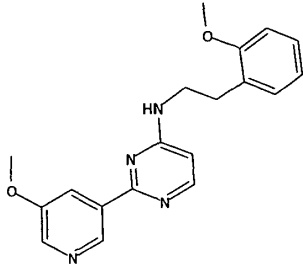
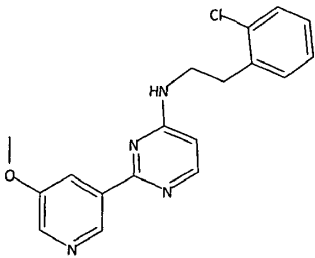
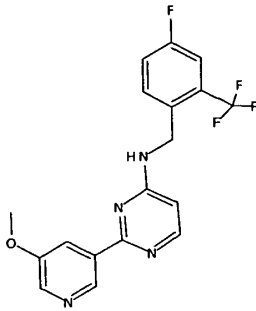
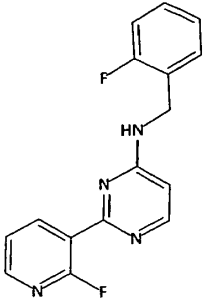
Tabla 5

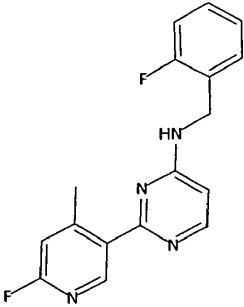
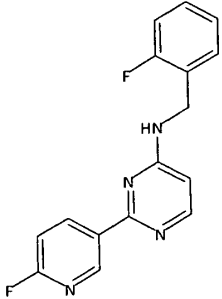
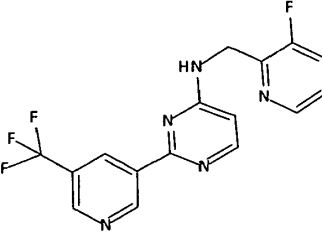
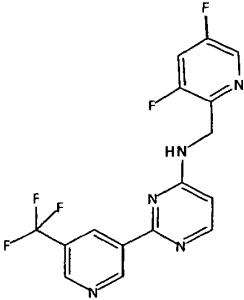
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|--|
| 186 |  | (2-Metilbencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 2.491 345.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.69 - 9.64 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 9.09 - 9.04 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 8.83 - 8.76 (s, 1H), 8.27 -8.19 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (s, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.65 - 6.56 (s,1H), 4.75-4.46 (s, 2H), 2.39 - 2.35 (s, 3H). |
| 187 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-phenetilamina | D | 1.756 307.1 | - |
| 188 |  | Fenetil-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | | 1.874 397.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO, Intercambio de TFA) δ 9.61 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.29-8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 6.91 - 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 2H). |

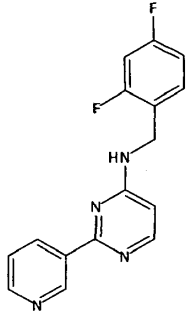
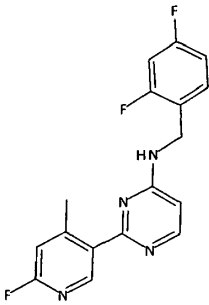
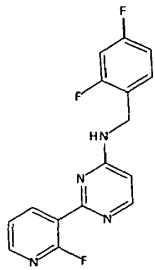
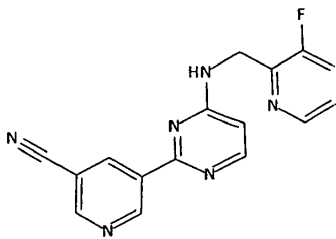
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|------------|--|----------|-----------------|---|
| 189 | | (2-acetilaminoetil)-amida del ácido 6-[(3-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-amino]-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | 2.060 478.1 | - |
| 190 | | carbamoilmetil-amida del ácido 6-[(3-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-amino]-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | 1.996 549.2 | - |
| 191 | | [2-(3-Trifluorometilfenil)-etil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 2.648 413.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO, Intercambio de TFA) δ 9.60 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 2H). |
| 192 | | [2-(4-Fluorofenil)-etil]-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 1.788 325.1 | ¹ HRMN (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.49 -6.41 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H). |
| 193 | | (2'-Metanosulfonil-bifenil-2-ilmetil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | 1.721 447.1 | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO, Intercambio de TFA) δ 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91-7.41 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H). |

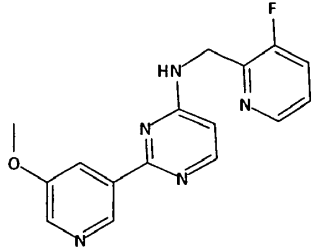
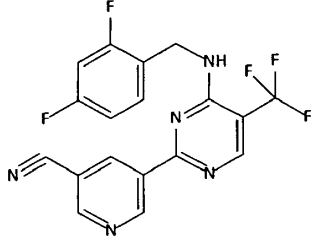
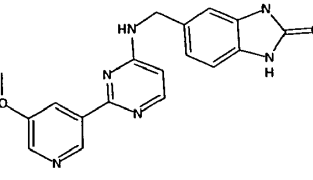
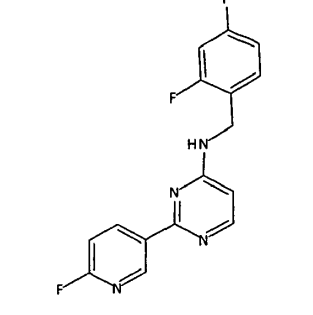
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|------------|--|----------|-----------------|---|
| 194 | | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina | D | 1.979 375.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 2H). |
| 195 | | [2-(4-Fluorofenil)-etil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 2.449 363.05 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO, Intercambio de TFA) δ 9.62 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H). |
| 196 | | (2'-Metanosulfonil-bifenil-2-ilmetil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 2.310 485.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO, Intercambio de TFA) δ 9.43 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H). |
| 197 | | [2-(1-Metilpirrolidin-2-il)-etil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | 1.381 352.1 | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO, Intercambio de TFA) δ 9.67 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 0.88 (m, 2H). |

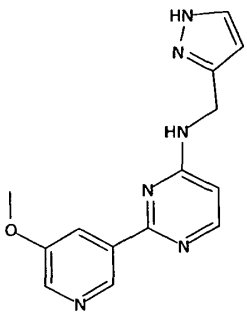
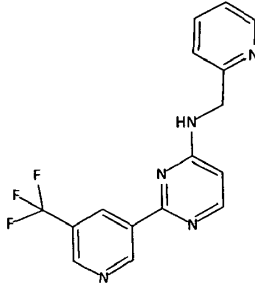
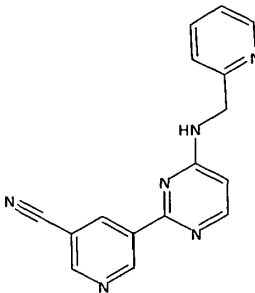
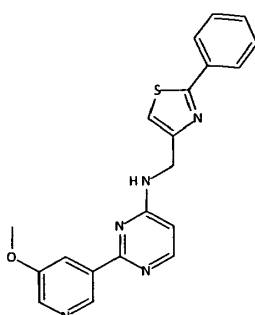
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|---|
| 198 |  | [2-(2-Chlorofenil)-etil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 2.580 379.0 | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO; Intercambio de TFA) δ 9.60 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (2H). |
| 199 |  | 1-{2-[2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-pirrolidin-2-ona | D | 1.292 314.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.26 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.91 (m, 2H). |
| 200 |  | 1-{2-[2-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-pirrolidin-2-ona | D | 1.684 352.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO, Intercambio de TFA) δ 9.71 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.92 (m, 2H). |
| 201 |  | [2-(2-Metoxifenil)-etil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 2.458 375.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.66 - 9.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.28 - 9.20 (m, 1H), 8.93 - 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 2H). |

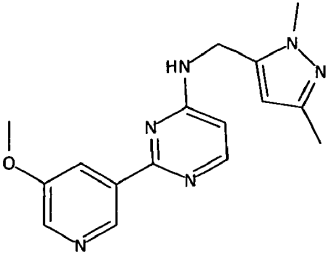
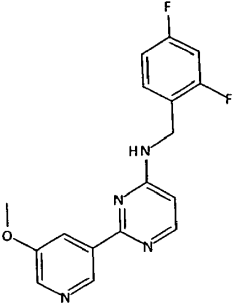
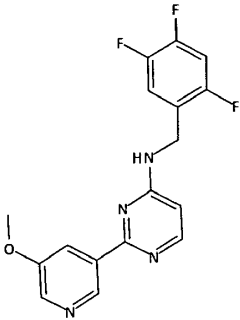
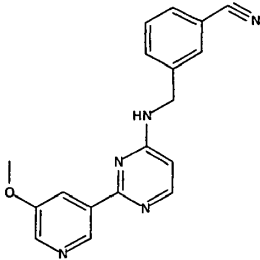
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|---|
| 202 |  | [2-(2-Metoxifenil)-etil]-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 1.796 357.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.18 - 9.02 (s, 2H), 8.40 - 8.34 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 8.19 - 8.13 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (s, 2H), 7.70 - 7.55 (s, 2H), 7.21 - 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.01 - 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.50 - 6.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.87 (s, 6H), 3.87 - 3.79 (s, 6H). |
| 203 |  | [2-(2-Clorofenil)-etil]-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 1.891 341.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.15 - 9.00 (s, 1H), 8.44 - 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.76-7.62 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 2H), 6.56 - 6.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.58 (m, 2H), 3.12 - 2.94 (m, 2H). |
| 204 |  | (4-Fluoro-2-trifluorometilbencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | A | 2.094 379.05 | - |
| 205 |  | (2-Fluorobencil)-[2-(2-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 1.644 299.05 | - |

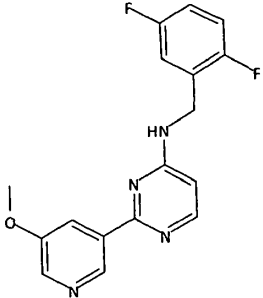
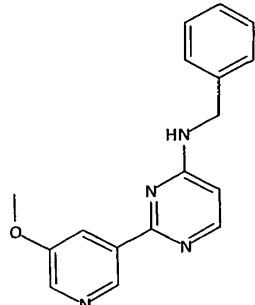
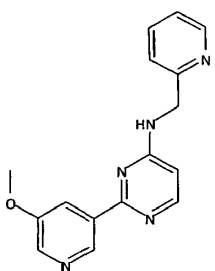
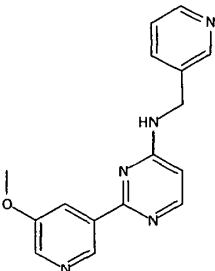
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|--|
| 206 |  | (2-Fluorobencil)-[2-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | 1.746 313.1 | - |
| 207 |  | (2-Fluorobencil)-[2-(6-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | 1.867 299.1 | - |
| 208 |  | (3-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 2.102 350.1 | ¹ H RMN(500 MHz, DMSO) δ 9.63 (s,1H), 9.05 (s,1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.23 (s,1H), 7.69 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.66 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.80 (s,2H). |
| 209 |  | (3,5-Difluoro-piridin-2-ilmetil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | A | 2.380 368.05 | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H). |

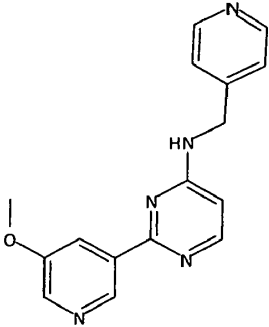
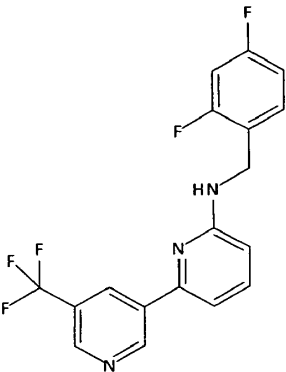
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|-------------|-----------------------|--|
| 210 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[2-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina | B | 1.666 299.05 | - |
| 211 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[2-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | 1.833 331.1 | - |
| 212 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[2-(2-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 1.728 317.05 | - |
| 213 |  | 5-{4-[(3-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il}-nicotinonitrilo | C | - | - ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.89 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H). |

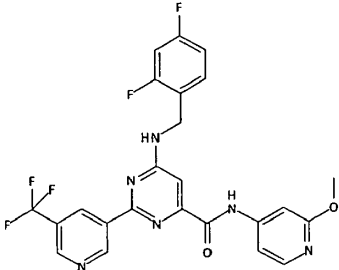
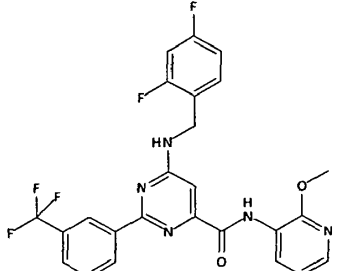
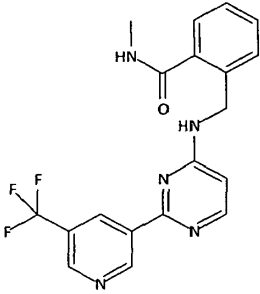
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|---|
| 214 |  | (3-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | - | - ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.84 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). |
| 215 |  | 5-[4-(2,4-Difluoro-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-nicotinonitrilo | D | - | - |
| 216 |  | 5-[[2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona | D | 1.377 349.1 | - |
| 217 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[2-(6-fluoro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | 1.983 317.1 | - |

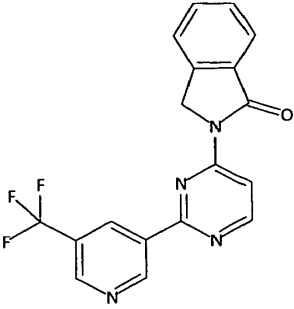
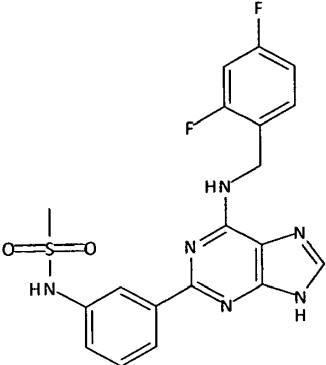
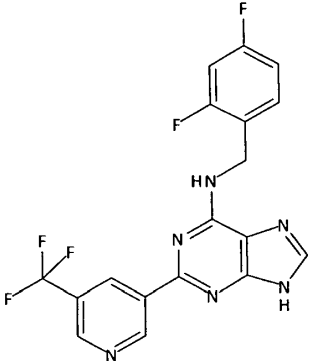
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|--|
| 218 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(1H-pirazol-3-ilmetil)-amina | C | 1.284 283.1 | - |
| 219 |  | Piridin-2-ilmetil-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 1.639 332.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.74 (s, 2H). |
| 220 |  | 5-{4-[(Piridin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il}-nicotinonitrilo | C | - | - |
| 221 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2-feniltiazol-4-ilmetil)-amina | D | 1.934 376.1 | - |

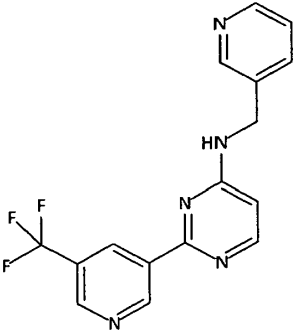
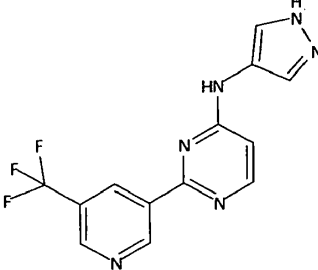
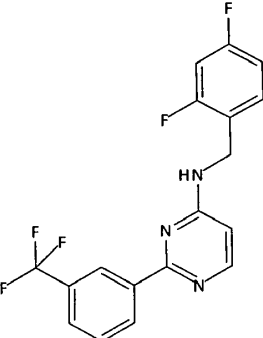
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|--|
| 222 |  | (2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | 1.420 311.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.9, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 6.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). |
| 223 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | A | 1.816 329.1 | RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.54 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). |
| 224 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2,4,5-trifluoro-bencil)-amina | B | 1.895 347.1 | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 6.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). |
| 225 |  | 3-[[2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-benzonitrilo | C | 1.649 318.1 | - |

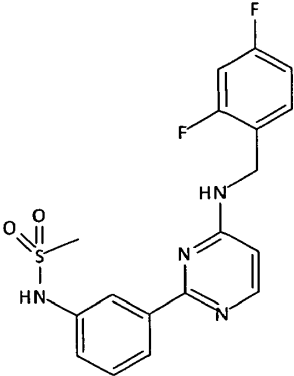
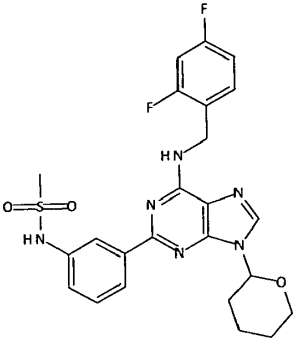
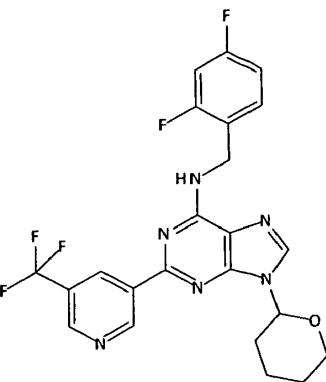
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|---|
| 226 |  | (2,5-Difluoro-bencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | - | - ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). |
| 227 |  | Bencil-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 1.695 293.1 | - |
| 228 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina | B | 1.239 294.1 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.39 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). |
| 229 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-ilmetil-amina | C | 1.111 294.1 | - |

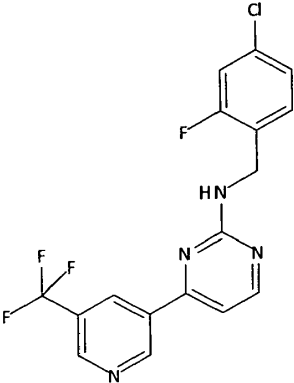
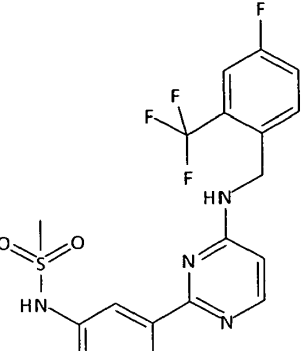
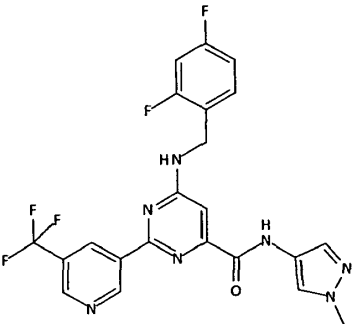
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|--|
| 230 |  | [2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-piridin-4-ilmetil-amina | D | 1.066 294.1 | <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.02 (s, 3H).</p> <p>LCMS-Analysis:</p> <p>Método A</p> <p>Método: A-0.1 % TFA in H₂O, B-0.1 % TFA en ACN: Flujo-2.0 mL/min. Columna: XBridge C8 (50 x 4.6mm, 3.5mm), +ve mode HPLC: Método A Método: A-0.1 % TFA in H₂O, B-0.1 % TFA en ACN: Flujo - 2.0 mL/min. Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 mm)</p> |
| 231 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-(5'-trifluorometil-[2,3]bipiridinil-6-il)-amina | A | 4.57 366.18 | <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.02-6.87 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H).</p> <p>LCMS: (Método A) 366.2 (M+H), RT. 4.73 min, 94.9 % (Max), 94.2 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.57 min, % (Max), 95.0 % (254 nm), 94.6 % (254 nm)</p> |

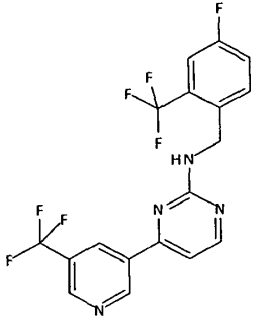
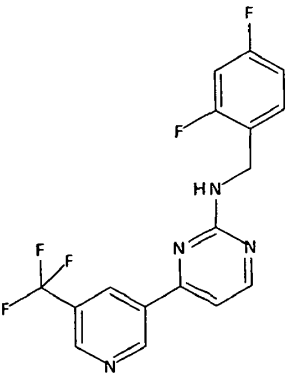
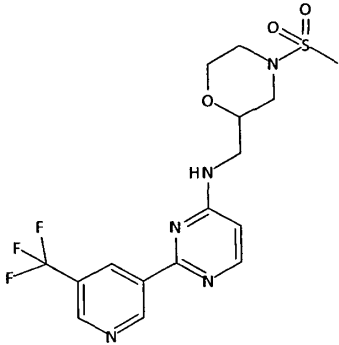
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|-------------|-----------------------|--|
| 232 |  | (2-metoxi-piridin-4-il)- amida del ácido 6-(2,4- Difluoro-bencilamino)- 2-(5-trifluorometil- piridin-3-il)-pirimidin-4- carboxílico | C | 4.71 517 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.8 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.12-9.07 (m, 2H), 8.7 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.29- 7.21 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 4.7 (d, J = 4.0 Hz, 2H). LCMS: (Método A) 517.0 (M+H), RT. 4.71 min, 98.3 % (Max), 99.0 % (254 nm) HPLC: (Método A) RT 4.71 min, 97.4 % (Max), 98.7 % (254 nm). |
| 233 |  | (2-metoxi-piridin-3-il)- amida del ácido 6-(2,4- Difluoro-bencilamino)- 2-(5-trifluorometil- piridin-3-il)-pirimidin-4- carboxílico | B | 5.97 517 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.6 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.8 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.5 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.56- 7.50 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.8 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.0 (s, 3H). LCMS: (Método A) 517.0 (M+H), RT. 6.00 min, 90.3 % (Max), 88.1 % (254 nm) HPLC: (Método A) RT 5.97 min, 89.0 % (Max), 91.3 % (254 nm). |
| 234 |  | N-Metil-2-[[2-(5- trifluorometil-piridin-3- il)-pirimidin-4-ilamino]- metil]-benzamida | C | 2.82 388 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.30-8.06 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.81 (s, 3H). LCMS: (Método A) 388.0 (M+H), RT. 2.86 min, 98.7 % (Max), 98.6 % (254 nm). HPLC: (Método A) RT 2.82 min, % (Max), 99.3 % (254 nm), 98.9% (254 nm) |

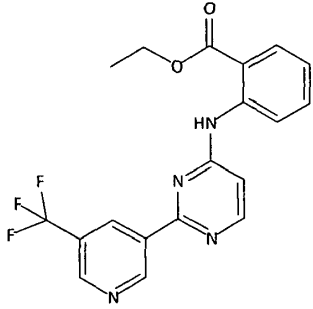
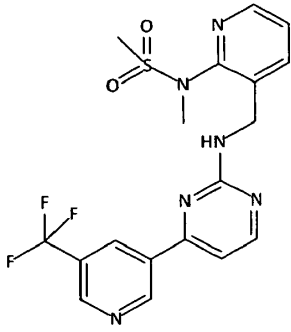
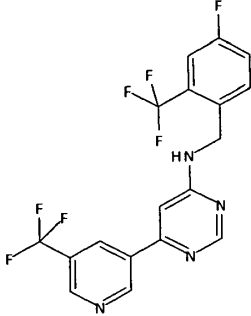
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|---|
| 235 |  | 2-[2-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona | D | 4.95 357 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 5.31 (s, 2H). LCMS: (Método A) 357.2 (M+H), RT. 5.01 min, 99.3 % (Max), 99.6 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.95 min, 98.4 % (Max), 99.4 % (254 nm).</p> |
| 236 |  | N-[3-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-9H-purin-2-il]-fenil]-metanosulfonamida | D | 3.589 431 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.8 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.10-8.09 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 3.0 (s, 3H). LCMS: (Método A) 403.3 (M+H), RT. 3.48 min, 99.3 % (Max), 99.3 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.39 min, 99.1 % (Max), 98.6 % (254 nm)</p> |
| 237 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-9H-purin-6-il]-amina | B | 4.39 407.1 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.7 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 8.42-8.30 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), .</p> <p>LCMS: (Método A) 332.3 (M+H), RT. 4.31 min, 99.3 % (Max), 99.3 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.39 min, 99.1 % (Max), 98.6 % (254 nm).</p> |

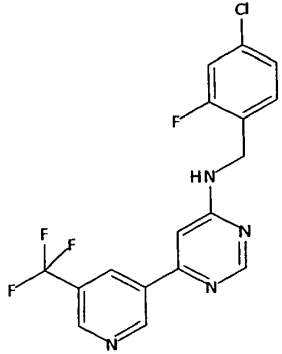
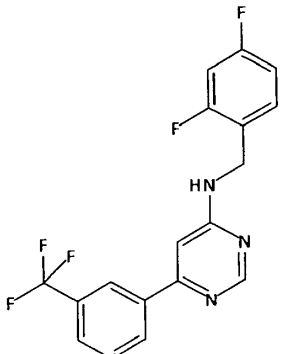
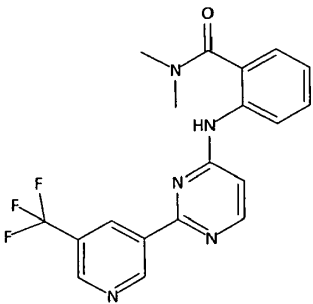
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|---|
| 238 |  | Piridin-3-ilmetil-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 1.96 332.3 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.80 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45-8.44 (m, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 332.3 (M+H), RT. 1.96 min, 97.0 % (Max), 98.9 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 1.96 min, 99.4 % (Max), 99.1 % (254 nm).</p> |
| 239 |  | (1H-Pirazol-4-il)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 2.28 307 | <p>1H RMN: 400 MHz, DMSO-d6: δ 11.1 (s, 1H), 9.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 8.41 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.9 (s, 1H).</p> <p>LCMS: (Método A) 307.0 (M+H), RT. 2.32 min, 96.5 % (Max), 96.4 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 2.28 min, 96.6 % (Max), 96.8 % (254 nm).</p> |
| 240 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina | D | 4.22 366 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.55 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 366.0 (M+H), RT. 4.33 min, 99.4 % (Max), 99.2 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.22 min, 99.8 % (Max), 99.7 % (254 nm).</p> |

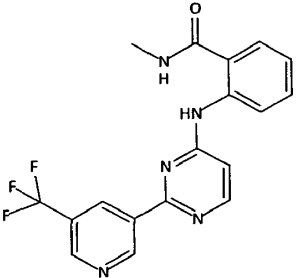
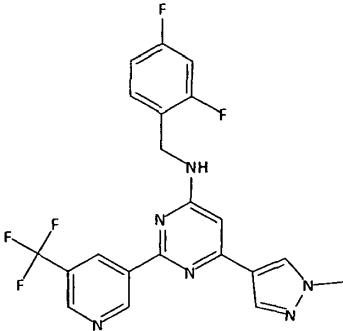
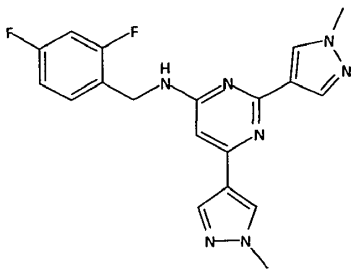
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|---|
| 241 |  | N-{3-[4-(2,4-Difluorobencilamino)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida | D | 3.23 391 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.9 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.2 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.52-7.20 (m, 4H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.5 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.6 (s, 2H), 3.0 (s, 3H). LCMS: (Método A) 391.2 (M+H), RT. 3.28 min, 97.8 % (Max), 98.8 % (254 nm). HPLC: (Método A) RT 3.23 min, 98.3 % (Max), 98.6% (254 nm) |
| 242 |  | N-{3-[6-(2,4-Difluorobencilamino)-9-(tetrahidropiran-2-il)-9H-purin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida | D | 4.62 515.2 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.53-8.52 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.27 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.7 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.7 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.0 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.61-1.59 (m, 3H). LCMS: (Método A) 515.3 (M+H), RT. 3.48 min, 85.3 % (Max), 95.6 % (254 nm). HPLC: (Método A) RT 4.62 min, 92.9 % (Max), 96.7 % (254 nm) |
| 243 |  | (2,4-Difluorobencil)-[9-(tetrahidropiran-2-il)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-9H-purin-6-il]-amina | B | 5.6 491 | 1H RMN: (400 δ MHz, DMSO-d6): 9.8 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.81-8.75 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 5.8 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.0 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.62-1.59 (m, 2H). LCMS: (Método A) 491.2 (M+H), RT. 5.50 min, 94.2 % (Max), 97.8 % (254 nm). HPLC: (Método A) RT 5.60 min, 90.6 % (Max), 96.5 % (254 nm) |

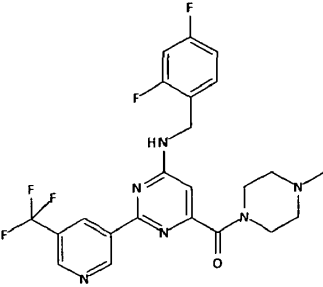
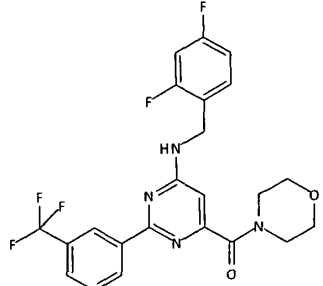
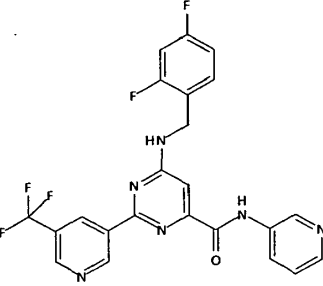
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|---|
| 244 |  | (4-Cloro-2-fluorobencil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina | B | 4.77 383 | 1H RMN: 400 MHz, DMSO-d6: δ 9.61-9.51 (m, 1H), 9.12-9.09 (m, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 8.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.60 (d, J = 4.0 Hz, 2H). LCMS: (Método A) 383.0 (M+H), RT. 4.80 min, 98.1 % (Max), 99.2 % (254 nm). HPLC: (Método A) RT 4.77 min, 97.7 % (Max), 98.15 % (254 nm). |
| 245 |  | N-{3-[4-(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencilamino)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida | D | 3.68 441 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.79 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.21 (t, J = 8.92 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.95 (s, 3H). LCMS: (Método A) 441.0 (M+H), RT. 2.45 min, 97.4 % (Max), 98.5 % (254 nm). HPLC: (Método A) RT 3.68 min, 98.1 % (Max), 99.0 % (254 nm). |
| 246 |  | (1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | 4.94 490 | 1H RMN:(400 MHz, DMSO-d6): δ 10.78 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). LCMS: (Método A) 490.0 (M+H), RT. 4.95 min, 96.4 % (Max), 94.1 % (254 nm) HPLC: (Método A) RT 4.94 min, 95.3 % (Max), 93.7 % (254 nm). |

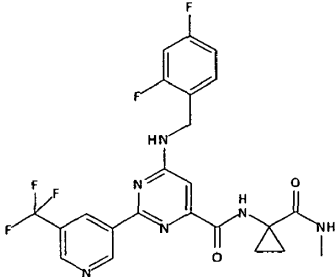
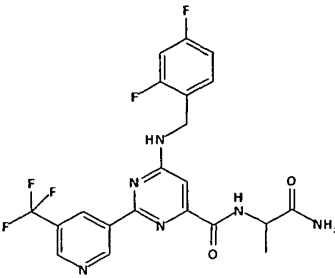
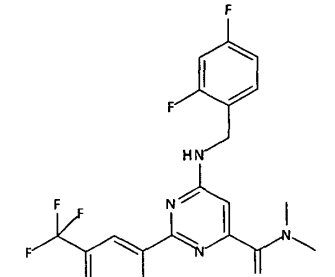
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|--|
| 247 |  | (4-Fluoro-2-trifluorometilbencil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina | A | 5.03 417 | <p>¹H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9.45-9.43 (m, 1H), 9.10-9.05 (m, 1H), 8.74-8.49 (m, 2H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 418.0 (M+H), RT. 5.05 min, 98.8 % (Max), 99.5 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 5.03 min, 99.3 % (Max), 99.6 % (254 nm).</p> |
| 248 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina | A | 4.46 367 | <p>¹H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9.51 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.73-8.70 (m, 1H), 8.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 383.0 (M+H), RT. 4.59 min, 96.3 % (Max), 99.2 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.46 min, 99.8 % (Max), 99.6 % (254 nm).</p> |
| 249 |  | (4-Metanosulfonil-morfolin-2-ilmetil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 2.72 418 | <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.70 (s, 1H), 9.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H).</p> <p>LCMS: (Método A) 418.0 (M+H), RT. 2.77 min, 95.4 % (Max), 95.9 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 2.72 min, 95.8 % (Max), 95.0 % (254 nm)</p> |

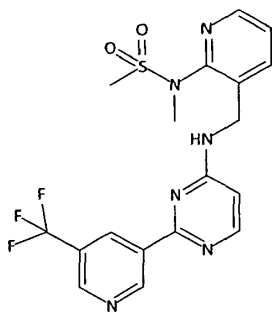
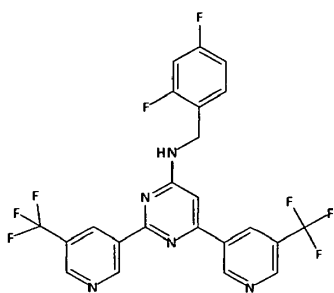
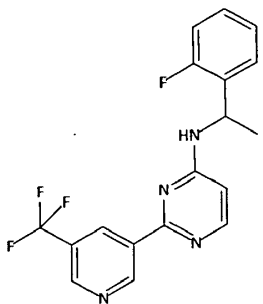
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|---|
| 250 |  | etil éster del ácido 2-[2-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico | D | 5 389 | <p>1H RMN:(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.58 (s, 1H), 9.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.06-4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H).</p> <p>LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), RT.4.96 min, 95.1 % (Max), 93.0 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 5.0 min, 96.3 % (Max), 93.3 % (254 nm).</p> |
| 251 |  | N-Metil-N-(3-[[4-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida | C | 3.44 439 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.06 (s, 1H), 8.48-8.55 (m, 1H), 8.40 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.31-3.30 (m, 3H), 3.12 (s, 3H).</p> <p>LCMS: (Método A) 439.0 (M+H), RT. 3.45 min, 96.1 % (Max), 99.2 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.44 min, 93.7 % (Max), 96.4 % (254 nm).</p> |
| 252 |  | (4-Fluoro-2-trifluorometilbencil)-[6-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 4.17 417 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.58 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.76 (d, J = 4.7 Hz, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 417.0 (M+H), RT. 4.16 min, 96.6 % (Max), 99.2 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.17 min, 99.2 % (Max), 99.1 % (254 nm).</p> |

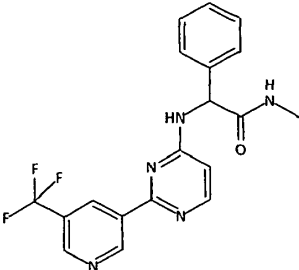
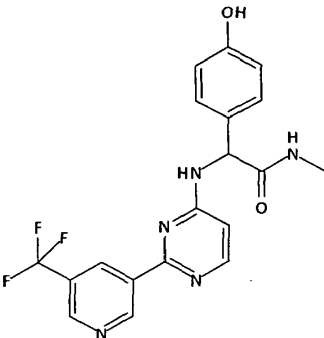
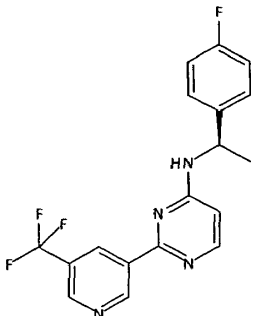
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|-------------|-----------------------|---|
| 253 |  | (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[6-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | C | 3.9 383 | <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.58 (s, 1H), 9.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 383.0 (M+H), RT. 3.89 min, 96.7 % (Max), 95.2 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.90 min, 96.0 % (Max), 95.5 % (254 nm).</p> |
| 254 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[6-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | D | 3.56 367 | <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (s, 1H), 9.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.61 (s, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 367.0 (M+H), RT. 3.57 min, 97.1 % (Max), 98.3 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.56 min, 99.3 % (Max), 98.7 % (254 nm).</p> |
| 255 |  | N,N-Dimetil-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il-amino]-benzamida | D | 3.23 388 | <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.60 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.79 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).</p> <p>LCMS: (Método A) 388.0 (M+H), RT. 3.30 min, 99.2 % (Max), 99.6 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.23 min, 96.3 % (Max), 95.1 % (254 nm).</p> |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|---|
| 256 |  | N-Metil-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida | D | 3.35 374 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 9.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 374.0 (M+H), RT. 3.39 min, 98.2 % (Max), 99.1 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.35 min, 98.1 % (Max), 98.1 % (254 nm).</p> |
| 257 |  | (2,4-Difluoro-bencil)-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 4.71 447 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.80 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).</p> <p>LCMS: (Método A) 447.12 (M+H), RT. 4.64 min, 98.6 % (Max), 99.5 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.71 min, 98.7 % (Max), 99.5 % (254 nm).</p> |
| 258 |  | [2,6-Bis-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-[2,4-difluoro-bencil]-amina | C | 3.267 382 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.2 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.6 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.9 (s, 6H). LCMS: (Método A) 382.0 (M+H), RT. 3.18 min, 96.2 % (Max), 94.7 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.26 min, 97.2 % (Max), 95.5 % (254 nm).</p> |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|---|----------|-----------------|---|
| 259 |  | [6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona | B | 4.088 493.3 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 4.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). LCMS: (Método A) 493.0 (M+H), RT. 4.00 min, 93.2 % (Max), 97.4 % (254 nm) HPLC: (Método A) RT 4.09 min, 94.0 % (Max), 97.4 % (254 nm). |
| 260 |  | [6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-morfolin-4-il-metanona | A | 4.783 480.3 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.2 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 4.0 Hz, 8H). LCMS: (Método A) 480.0 (M+H), RT. 4.70 min, 88.7 % (Max), 92.3 % (254 nm) HPLC: (Método A) RT 4.78 min, 86.2 % (Max), 92.2 % (254 nm). |
| 261 |  | piridin-3-ilamida del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | 4.483 487 | 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.12-9.01 (m, 3H), 8.72 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 4.0 Hz, 2H). LCMS: (Método A) 487.0 (M+H), RT. 4.37 min, 98.2 % (Max), 97.0 % (254 nm) HPLC: (Método A) RT 4.48 min, 97.4 % (Max), 97.3 % (254 nm). |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|--|
| 262 |  | (1-metilcarbamoyl)-amida del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | 4.717 507 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.01 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.59 (d, J = 5.24 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.56 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.04 (t, J = 4.76 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 1.76 Hz, 3H), 1.20 (s, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 507.0 (M+H), RT. 4.72 min, 97.6 % (Max), 97.2 % (254 nm)</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.72 min, 97.8 % (Max), 97.0 % (254 nm).</p> |
| 263 |  | (1-carbamoeetil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | 4.441 481.2 | <p>1H RMN:(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.92 (s, 1H), 9.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (m, J = 4.0 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H).</p> <p>LCMS: (Método A) 481.0 (M+H), RT. 4.65 min, 95.7 % (Max), 98.0 % (254 nm)</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.44 min, 97.4 % (Max), 97.4 % (254 nm).</p> |
| 264 |  | dimetilamida del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | A | 4.796 438 | <p>1HRMN:(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).</p> <p>LCMS: (Método A) 481.0 (M+H), RT. 4.79 min, 95.7 % (Max), 98.0 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 4.44 min, 97.4 % (Max), 97.4 % (254 nm).</p> |

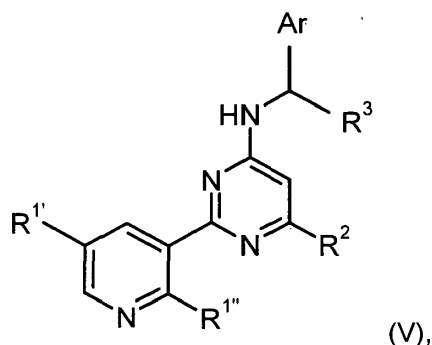
| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|----------|-----------------|--|
| 265 |  | N-Metil-N-(3-[[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida | C | 3.073 439 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.58 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 1H).</p> <p>LCMS: (Método A) 439.0 (M+H), RT. 2.91 min, 94.5 % (Max), 96.9 % (254 nm)</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.07 min, 96.4 % (Max), 97.0 % (254 nm).</p> |
| 266 |  | [2,6-Bis-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2,4-difluoro-bencil)-amina | C | 6.067 512 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.8 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.90-8.80 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 4.7 (s, 1H).</p> <p>LCMS: (Método A) 512.0 (M+H), RT. 4.64 min, 96.4 % (Max), 96.5 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 6.07 min, 97.5 % (Max), 95.9 % (254 nm).</p> |
| 267 |  | [1-(2-Fluorofenil)-etil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 3.934 363 | <p>1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.51 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H). LCMS: (Método A) 363.0 (M+H), RT. 3.86 min, 99.5 % (Max), 99.6 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.93 min, 99.7% (Max), 99.8 % (254 nm).</p> |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|---|--|-------------|-----------------------|---|
| 268 |  | N-Metil-2-fenil-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-acetamida | C | 3.195 388 | <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.41-8.23 (m, 3H), 7.61 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).</p> <p>LCMS: (Método A) 388.0 (M+H), RT. 3.20 min, 98.0 % (Max), 99.1 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.20 min, 97.6% (Max), 99.2 % (254 nm).</p> |
| 269 |  | 2-(4-Hidroxifenil)-N-metil-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-acetamida | D | 2.551 404.3 | <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.41-8.23 (m, 3H), 7.61 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).</p> <p>LCMS: (Método A) 388.0 (M+H), RT. 3.20 min, 98.0 % (Max), 99.1 % (254 nm).</p> <p>HPLC: (Método A) RT 3.20 min, 97.6% (Max), 99.2 % (254 nm).</p> |
| 270 |  | [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina | B | 3.94 363 | |

| | Estructura | Nombre químico | FAK IC50 | RT [Min] [M+H+] | |
|-----|------------|---|-------------|-----------------------|---|
| 271 | | (R)-2-Fenil-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-etanol | B | 3.24 361 | |
| 272 | | Ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | 4.46 411 | 1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.40 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.00 Hz, 2H). |
| 273 | | metil éster del ácido 6-(2,4-Difluorobencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico | B | 5.08 425 | 1H RMN (400MHz, DMSO-d6): δ 9.67 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.72 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (V)



5 o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde

R^{1'}, R^{1''} son independientemente H, A, Hal, Cyc, CO(Cyc),

R² es H, Q¹-(C(LA)H)_n-Q²,

R³ es H, A, -LA-Cyc

10 A es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede ser reemplazado por un átomo de O o S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -CONH-, -NHCO-, -CH=CH-, -N=CH- o -CH=N-, y en el que 1-5 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y en el que un grupo CH puede reemplazarse por N, y en el que un grupo CH₃ puede ser reemplazado por CN,

Hal es F, Cl, Br o I,

15 Cyc es un homociclo o heterociclo monocíclico, no aromático o aromático que tiene 0, 1 o 2, átomos de N, O y/o S y 4, 5 o 6 átomos de esqueleto, que pueden estar sin sustituir o, independientemente entre sí, mono- o disustituidos por Hal, LA, OH, oxígeno carbonilo, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) y/o SO₂Hal,

Q¹ -NH-, -O-, -COO-, -CONH-, o un enlace,

20 Q² NH₂, NH(LA), N(LA)₂, CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, COOH, COO(LA), Cyc, CO(Cyc),

n 0, 1, 2, 3 o 4,

25 Ar es un homo- o heterociclo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de esqueleto, que pueden estar sin sustituir o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituidos por Hal, A, OH, SH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHCONHA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, SO₂Hal y/o (X)_m-Cyc,

y en el que un átomo de N del anillo puede estar sustituido por un átomo de O para formar un grupo N-óxido,

y en el que, en el caso de un sistema de anillo bicíclico, un anillo puede ser aromático y el otro anillo no aromático,

X CH₂, NH, O,

W, Y, Z son CH o N, en donde al menos dos de W, Y, Z son CH,

30 m 0 o 1, y

LA es H, o alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2 o 3 o 4 átomos de carbono, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal,

con la condición de que el compuesto no sea

(5-Metil-pirimidin-2-ilmetil)-(6-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (V) de la Reivindicación 1, en el que los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la Fórmula (V), pero en el que

en la Subfórmula 1

Ar es fenilo, piridilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirimidilo, morfolinilo 2,3-dihidro-benzofuranilo, pirazolilo, todos los cuales pueden estar sin sustituir, o mono- o disustituídos por Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal, (X)_m-Cyc,

5 en la Subfórmula 2

R³ es H,

en la Subfórmula 3

R^{1'} es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

R^{1''} es H, NH₂,

10 en la Subfórmula 4

R² es H,

en la Subfórmula 5

R² es Q¹-(C(LA)H)_n-Q²,

en la Subfórmula 6

15 Ar es fenilo que es, independientemente, mono- o disustituído por Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal, Cyc, O-Cyc,

en la Subfórmula 7

20 Ar es fenilo o piridilo, que es, independientemente, mono o disustituído en posición orto y/o para por Hal, LA, OH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHSO₂(LA), CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal,

en la Subfórmula 8

Ar es fenilo, que es, independientemente, mono o disustituído en posición orto y/o para por F, Cl, metilo, o CF₃,

en la Subfórmula 9

R² es H,

25 R³ es H,

en la Subfórmula 10

R^{1'} es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

R^{1''} es H, NH₂,

R² es H,

30 R³ es H,

en la Subfórmula 11

Ar es fenilo o piridilo, que es, independientemente, mono o disustituído en posición orto y / o para por Hal, LA, OH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHSO₂(LA), CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal,

R^{1'} es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),

35 R^{1''} es H, NH₂,

R² es H,

R³ es H,

en la Subfórmula 12

R² es Q¹-(CH₂)_n-Q²,

40 en la Subfórmula 13

- R^{1'} es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),
 R^{1''} es H, NH₂,
 R² es Q¹-(CH₂)_n-Q²,
 en la Subfórmula 14
- 5 R^{1'} es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),
 R^{1''} es H, NH₂,
 R² es Q¹-(CH₂)_n-Q²,
 R³ es H,
 en la Subfórmula 15
- 10 Ar es fenilo o piridilo, que es, independientemente, mono o disustituido en posición orto y/o para por Hal, LA, OH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHSO₂(LA), CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), SO₂Hal,
 R^{1'} es H, Hal, LA, O(LA), CO(Cyc),
 R^{1''} es H, NH₂,
 R² es Q¹-(CH₂)_n-Q²,
- 15 R³ es H,
 en la Subfórmula 16
 Ar es fenilo que está disustituido en posición orto y para por F,
 R^{1'} es CF₃,
 R^{1''} es H,
- 20 R² es Q¹-(CH₂)_n-Q²,
 R³ es H,
 o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.
- 25 3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
 carbamoilmetil-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 [2-(2-Amino-5-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-amina,
 [2-(2-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2-trifluorometil-bencil)-amina,
- 30 Amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-piperidin-3-carboxílico,
 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-amina,
 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[2-(5-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 (2-carbamoil-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 (4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina,
- 35 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(2,4-difluoro-bencil)-amina,
 (2-acetilamino-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 (3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
- 40 (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,

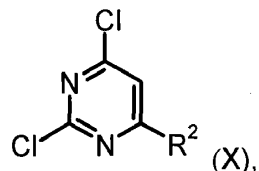
- (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 [2-(5-Cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-cloro-2-trifluorometil-bencil)-amina,
- 5 (1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 (4-dimetilamino-butyl)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
- 10 (4-Cloro-2-fluoro-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 Amida del ácido 1-[6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-piperidin-4-carboxílico,
 dimetilamida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 (1-carbamoil-etil)-amida del ácido 6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-carboxílico,
- 15 [6-(2,4-Difluoro-bencilamino)-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-morfolin-4-il-metanona,
 (2,4-Difluoro-bencil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina,
 (4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina,
 (2,4-Difluoro-bencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 (3,5-Difluoro-piridin-2-ilmetil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina,
- 20 (4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-[2-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores,
 25 incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para uso como un medicamento.
- 30 6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.
7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 6, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de la piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eczema y esclerodema, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.
- 35 8. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de la piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades de la piel seleccionada de psoriasis, eczema y esclerodema, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.
- 45 10. Conjunto (kit) compuesto por paquetes separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

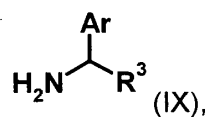
b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

5 11. Proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (V)

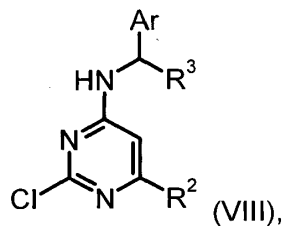
de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una pirimidina sustituida de acuerdo con la fórmula (X)



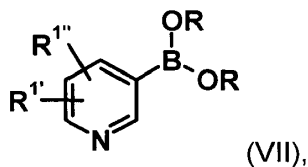
se hace reaccionar con una aril amina de acuerdo con la fórmula (IX)



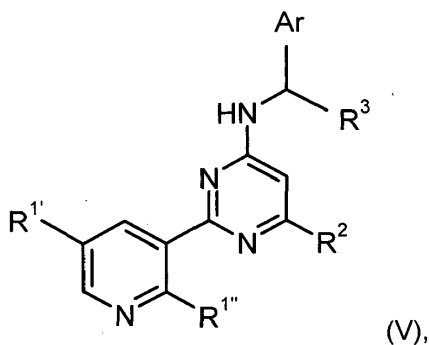
10 para producir un intermedio de acuerdo con la Fórmula (VIII)



que luego reacciona con un ácido borónico o piridina sustituida con éster de acuerdo con la Fórmula (VII)



para producir un producto de acuerdo con la Fórmula (V),



15 en donde R es H, LA, o una cadena de alquilo, que enlaza los átomos de oxígeno del ácido borónico, y todos los demás sustituyentes tienen el significado definido para la Fórmula (V).